

- Restless legs syndrome in an Asian population: a study in Singapore. *Mov Disord* 16: 577-579, 2001
- 12) Sevim S, Dogu O, Camdeviren H, Bugdayci R, Sasmaz T, et al: Unexpected low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. *Neurology* 61: 1562-1569, 2003
 - 13) Mizuno S, Miyaoka T, Inagaki T, Horiguchi J: Prevalence of restless legs syndrome in non-institutionalized Japanese elderly. *Psychiatry Clin Neurosci* 59: 461-465, 2005
 - 14) Nomura T, Inoue Y, Kusumi M, Oka Y, Nakashima K: Email-based epidemiological surveys on restless legs syndrome in Japan. *Sleep Biol Rhythm* 6: 139-145, 2008
 - 15) Nomura T, Inoue Y, Kusumi M, Uemura Y, Nakashima K: Prevalence of restless legs syndrome in a rural community in Japan. *Mov Disord* 23: 2363-2369, 2008
 - 16) Ohayon M, Roth T: Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movements disorder in the general population. *J Psychosom Res* 53: 547-554, 2002
 - 17) 井上雄一, 石束嘉和, 新井平伊: わが国でのレストレスレッグ症候群の疫学と治療の実態について. *新薬と臨床* 49: 244-255, 2000
 - 18) Gijsbers van Wijk CM, Huisman H, Kolk AM: Gender differences in physical symptoms and illness behavior. A health diary study. *Soc Sci Med* 49: 1061-1074, 1999
 - 19) Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C, John U, Kessler C: Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. *Arch Intern Med* 164: 196-202, 2004
 - 20) Ekblom KA: Astenia. crurum paraesthetica (irritable legs). *Acta Med Scand* 118: 197, 1944
 - 21) Godbout R, Montplaisir J, Poirier G: Epidemiological data in familial restless legs syndrome. *Sleep Res* 16: 338, 1987
 - 22) Winkelmann J, Wetter TC, Collado-Seidel V, Gasser T, Dichgans M, et al: Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. *Sleep* 23: 597-602, 2000
 - 23) Ondo WG, Vuong KD, Wang Q: Restless legs syndrome in monozygotic twins: clinical correlates. *Neurology* 55: 1404-1406, 2000
 - 24) Desai AV, Cherkas LF, Spector TD, Williams AJ: Genetic influences in self-reported symptoms of obstructive sleep apnoea and restless legs: a twin study. *Twin Res* 7: 589-95, 2004
 - 25) Mata IF, Bodkin CL, Adler CH, Lin SC, Uitti RJ, et al: Genetics of restless legs syndrome. *Parkinsonism Related Disord* 12: 1-7, 2006
 - 26) Chervin RD, Archbold KH, Dillon JE, Pituch KJ, Panahi P, et al: Associations between symptoms of inattention, hyperactivity, restless legs, and periodic leg movements. *Sleep* 25: 213-218, 2002
 - 27) Rajaram SS, Walters AS, England SJ, Mehta D, Nizam F: Some children with growing pains may actually have restless legs syndrome. *Sleep* 27: 767-773, 2004
 - 28) Allen RP, La Buda MC, Becker P, Earley CJ: Family history study of the restless legs syndrome. *Sleep Med* 3: S3-S7, 2002
 - 29) Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, Lavigne G, Lapierre O, et al: Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with the new standard criteria. *Mov Disord* 12: 61-65, 1997
 - 30) Walters AS, Picchietti D, Hening W, Lazzarini A: Variable expressivity in familial restless legs syndrome. *Neurology* 44: A217-218, 1994
 - 31) Phillips B, Young T, Finn L, Asher K, Hening WA, et al: Epidemiology of restless legs symptoms in adults. *Arch Intern Med* 160: 2137-2141, 2000
 - 32) Kaneita Y, Ohida T, Takemura S, Sone T, Suzuki K, et al: Relation of smoking and drinking to sleep disturbance among Japanese pregnant women. *Prev Med* 41: 877-882, 2005
 - 33) Callaghan N: Restless legs in uremic neuropathy. *Neurology* 16: 359-361, 1996
 - 34) Bhowmik D, Bhatia M, Gupta S, Agarwal SK, Tiwari SC, et al: Restless legs syndrome in hemodialysis patients in India: a case controlled study. *Sleep Med* 4: 143-146, 2003
 - 35) Collado-Seidel V, Kohnen R, Samtleben W, Hillebrand GF, Oertel WH, et al: Clinical and biochemical findings in uremic patients with and without restless legs syndrome. *Am J Kidney Dis* 31: 324-328, 1998
 - 36) Gigli GL, Adorati M, Dolso P, Piani A, Valente M, et al: Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Sleep Med* 5: 309-315, 2004
 - 37) Hui DS, Wong TY, Ko FW, Li TS, Choy DK, et al: Prevalence of sleep disturbance in chinese patients with end-stage renal failure on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 36: 783-788, 2000
 - 38) Unruh ML, Levey AS, D'Ambrosio C, Fink NE, Powe NR, et al: Restless legs symptoms among incident dialysis patients: association with lower quality of life and shorter survival. *Am J Kidney Dis* 43: 900-999, 2004
 - 39) Winkelmann J, Stautner A, Samtleben W, Trenkwalder C: Long-term course of restless legs syndrome in dialysis patients after kidney transplantation. *Mov Disord* 17: 1072-1076, 2002
 - 40) Hui D, Wong T, Li T, Ko F, Choy D, et al: Prevalence of sleep disturbances in Chinese patients with End Stage Renal Failure on maintenance hemodialysis.

- Med Sci Monit 8: 331-336, 2002
- 41) Kawauchi A, Inoue Y, Hashimoto T, Tachibana N, Shirakawa S, et al: Restless legs syndrome in hemodialysis patients: health-related quality of life and laboratory data analysis. *Clin Nephrol* 66: 440-446, 2006
 - 42) Nordlander NB: Therapy in restless legs. *Acta Med Scand* 145: 453-457, 1953
 - 43) O'Keefe ST, Gavin K, Lavan N: Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age Ageing* 23: 200-203, 1994
 - 44) Ulfberg J, Nystrom B: Restless legs syndrome in blood donors. *Sleep Med* 5: 115-118, 2004
 - 45) Ondo WG, Vuong KD, Jankovic J: Exploring the relationship between Parkinson's disease and restless legs syndrome. *Arch Neurol* 59: 421-424, 2002
 - 46) Krishnan PR, Bhatia M, Behari M: Restless legs syndrome in Parkinson's disease: a case controlled study. *Mov Disord* 18: 181-185, 2002
 - 47) Tan EK, Lum SY, Wong MC: Restless legs syndrome in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 196: 33-36, 2002
 - 48) Nomura T, Inoue Y, Miyake M, Yasui K, Nakashima K: Prevalence and clinical characteristics of restless legs syndrome in Japanese patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 21: 380-384, 2006
 - 49) Nomura T, Inoue Y, Nakashima K: Clinical characteristics of restless legs syndrome in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 250: 39-44, 2006
 - 50) Garcia-Borreguero D, Odin P, Serrano C: Restless legs syndrome and PD: A review of the evidence for a possible association. *Neurology* 6: S49-S55, 2003
 - 51) Ondo W, Jankovic J: Restless legs syndrome: clinicoetiologic correlates. *Neurology* 47: 1435-1441, 1996
 - 52) Skomro RP, Ludwig S, Salamon E, Kryger MH: Sleep complaints and restless legs syndrome in adult type 2 diabetics. *Sleep Med* 2: 417-422, 2001
 - 53) Goodman JD, Brodie C, Ayida GA: Restless leg syndrome in pregnancy. *Br Med J* 297: 1101-1102, 1988
 - 54) Suzuki K, Ohida T, Sone T, Takemura S, Yokoyama E, et al: The prevalence of restless legs syndrome among pregnant women in Japan and the relationship between restless legs syndrome and sleep problems. *Sleep* 26: 673-677, 2003
 - 55) Manconi M, Govoni V, De Vito A, Economou NT, Cesnik E, et al: Restless legs syndrome and pregnancy. *Neurology* 63: 1065-1069, 2004
 - 56) Goodman JDS, Brodie C, Ayida GA: Restless legs syndrome in pregnancy. *Br Med J* 297: 1101, 1988
 - 57) Lee KA, Zaffke ME, Baratte-Beebe K: Restless legs syndrome and sleep disturbance during pregnancy: the role of folate and iron. *J Womens Health* 10: 335-341, 2001
 - 58) Garcia-Borreguero D, Egatz R, Winkelmann J, Berger K: Epidemiology of restless legs syndrome: The current status. *Sleep Med Rev* 10: 153-167, 2006
 - 59) Manconi M, Govoni V, De Vito A, Economou NT, Cesnik E, et al: Restless legs syndrome and pregnancy. *Neurology* 63: 1065-1069, 2004
 - 60) Fichler I, Hicks AA, Pramstaller PP: Restless legs syndrome: an update on genetics and future perspectives. *Clin Genet* 73: 297-305, 2008

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

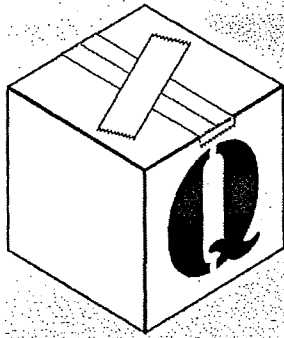
治療薬マニュアル2009

監修 高久史磨・矢崎義雄
編集 北原光夫・上野文昭・越前宏俊

●B6 頁2,592 2009年
定価5,250円(本体5,000円+税5%)
[ISBN978-4-260-00752-8]

膨大な薬の添付文書情報をわかりやすく整理し、さらに各領域の専門医による実践的な臨床解説を加えた、全医療関係者必携の薬剤データブック。本書発行直前までの新薬を含むほとんど全ての市販薬を収録。毎年全面改訂。2009年版では新たに後発品の剤形の情報を追加。さらに各章に疾患治療の〈基本戦略〉や〈最新事情〉を新設。また、重要薬の情報を簡潔にまとめた新規付録「重要薬手帳」で、現場でも薬剤情報に即アクセス可能。

BRAIN and NERVE 61巻5号 2009年5月

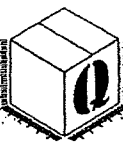


43 本邦の認知症（痴呆）の有病率はどのくらい でしょうか。

鳥取大学医学部脳神経医学講座脳神経内科学分野
和田 健二 中島 健二

関連キーワード

アルツハイマー病 血管性認知症 レビー小体型認知症 前頭側頭葉変性症



知っておきたい基本知識

これまで本邦における認知症有病率調査には統一した方法や診断基準を用いた全国調査はなく、それぞれの地域において疫学調査がなされている。

調査方法は大きく2つに分かれ、一方は比較的小規模の自治体における悉皆調査であり、他方は大きな自治体での無作為抽出による調査として報告されている。対象や調査方法、診断基準などが異なるため、認知症の有病率は報告によりばらつきがある。表1に悉皆調査¹⁻¹⁰⁾における有病率および表2に無作為抽出調査¹¹⁻¹⁵⁾における有病率を示す。

表1 地域悉皆調査による認知症有病率

地域	対象	対象者数	入院/入所者の調査	調査年	粗有病率	VaD/AD
福岡県久山町 ¹⁾	65歳以上	887	記載無し	1985	6.7%	2.2
香川県木野町 ²⁾	65歳以上	3,754	無	1987	4.1%	1.02
新潟県大和町 ³⁾	65歳以上	3,485	有	1991	8.2%	5.7
和歌山県花園町 ⁴⁾	65歳以上	201	有	1995	8.5%	0.86
新潟県糸魚川市 ⁵⁾	65歳以上	7,847	記載無し	1997	6.2%	0.30
愛知県津島町 ⁶⁾	65歳以上	1,438	有	1997-1998	4.8%	1.34
京都府網走町 ⁷⁾	65歳以上	3,175	記載無し	1998	3.8%	0.48
宮城県田尻町 ⁸⁾	65歳以上	1,685	記載無し	1998	8.5%	—
鳥取県大山町 ⁹⁾	65歳以上	1,823	有	2000	7.4%	0.76
高知県海部町 ¹⁰⁾	65歳以上	943	有	2008	11.0%	0.24

AD：アルツハイマー病
VaD：血管性認知症

表2 無作為抽出による認知症有病率の検討

地域	対象	対象者数 (抽出/人口)	入院/入所者の調査	調査年	粗有病率	VaD/AD
長野県 ¹¹⁾	65歳以上	2,000/307,512	有	1987	6.4%	—
神奈川県 ¹²⁾	65歳以上	4,259/353,544	無	1992	3.8%	0.83
静岡県 ¹³⁾	65歳以上	3,524/121,082	有	1992	6.7%	0.67
長崎県 ¹⁴⁾	60歳以上	4,368/370,000	有	1995	6.2%	0.71
信濃県 ¹⁵⁾	65歳以上	2,300/230,000	有	2001	8.8%	0.64

AD：アルツハイマー病
VaD：血管性認知症

表3 65歳以上の高齢者における認知症の訂正有病率の経年的変化

地 域	調査年	認知症全体 訂正有病率 (%)	AD 訂正有病率 (%)	VaD 訂正有病率 (%)
鳥取県大山町 悉皆調査	1980	4.4	1.9	2.0
	1990	4.5	2.5	1.7
	2000	5.9	3.6	2.2
富山県 無作為抽出調査	1985	4.9	2.8	1.8
	1990	5.4	2.4	2.0
	1996	5.7	2.5	2.7
	2001	7.0	3.3	2.4

鳥取県大山町における調査の訂正有病率は1980年の大山町人口を基準に調整。
富山県における調査の訂正有病率は1985年の日本標準人口を基準に調整。

これらの報告によると65歳以上高齢者における認知症有病率は3.8%~11.0%と報告されている。病院あるいは施設入所者を含めた調査あるいは調査対象が少ない調査では有病率が高い傾向にある。認知症の有病率にはばらつきがあるが、1990年代後半から2000年代の報告では8%以上とする結果が多い。

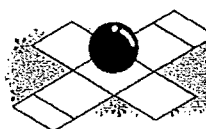


少し詳しく

認知症有病率の経年的変化を示す調査として、鳥取県大山町における悉皆調査⁹⁾や富山県における無作為抽出調査¹⁵⁾が報告されている。訂正有病率の推移を表3に示したように、認知症全体の有病率は増加傾向にある。鳥取県大山町において1980年、1990年、2000年と同じ方法を用いて繰り返した疫学調査では、1980年の同町の人口を基準とした訂正有病率はそれぞれ4.4%、4.5%、5.9%であり、1980年から1990年にかけてはほぼ横ばいであったが、1990年から2000年は1%以上も増加しており、認知症が増加していることを示している。重症度別では、1980年では認知症の20%が軽症で、80%が中等症以上であったが、2000年では軽症の認知症が50%近くを占め、軽症の認知症が増加していた。

認知症の原因疾患として、欧米ではアルツハイマー病(AD)が多く、血管性認知症(VaD)が

次いで多いとされた。一方、本邦においては、1980年代では表1に示したようにVaDがADより多いとされていた。しかし、1990年以降の疫学調査ではADの割合が多いとする報告が増え、現在では、ADがもっとも頻度が高い疾患と考えられるようになった。これには、高血圧治療などの普及による脳血管障害の減少や生活習慣の欧米化などによる影響などが考えられているほかに、本邦においてはVaDと過剰に診断されていたという指摘もある。



じっくり学ぶ

■ 認知症の原因疾患

今までの本邦における地域疫学研究は主にはADとVaDに着目した検討であったためAD、VaD以外の疾患が臨床的に確定診断されていない可能性がある。最近では、レビー小体型認知症(DLB)や前頭側頭葉変性症(FTLD)などの非AD型認知症が注目されるようになっている。当教室では2008年に鳥根県海士町で認知症調査を行った¹⁰⁾。65歳以上の高齢者943名のうち、認知症者は104名でその粗有病率は11.0%であった。認知症原因疾患の内訳はADが66人(63%)、VaDが16人(15%)、DLBとパーキンソン病認知症(PDD)が12人(11.5%)、進行

性核上性麻痺 (PSP) が2人 (2%), 前頭側頭葉変性症 (FTLD) 1人 (1%), その他/分類不能7人 (6.7%) であり¹⁰⁾, ADがもっとも頻度の高い認知症で, 次いでVaDが多かったが, レビー小体関連認知症の頻度はVaDとほぼ同程度であった。現在では, 65歳以上の高齢者における認知症の3大疾患はAD, VaD, DLBと考えられるようになってきている。

本邦における65歳以下の成人における認知症の実態については不詳な点が多い。もの忘れ外来における検討において, Yokotaらは65歳未満成人の認知症は, ADが38.2%でもっとも多く, 以下多い順にVaDが23.5%, FTLDが14.7%, AD+CVDが5.9%, DLBが2.9%, その他が17.6%であったと報告している¹⁶⁾。また, Shingawaらは65歳未満成人の認知症はADが38.5%でもっとも多く, 以下多い順にFTLDが21.5%, VaDが12.6%, 外傷性4.9%, DLBは0.5%であったと報告している¹⁷⁾。調査した施設の特徴が反映されているものの, もの忘れ外来における65歳未満の成人における認知症3大疾患はAD, FTLDおよびVaDと考えられる。Ikejimaら¹⁸⁾は茨城県において65歳未満成人の認知症について医療機関へのアンケート調査により, その有病率を42.3/10万人と報告している。わが国の若年期および初老期認知症の実態については不明な点が多く, 地域を基盤とした疫学研究が望まれる。

■ 世界における認知症の有病率

Delphi コンセンサス研究¹⁹⁾は, 1980年から2004年までの認知症に関する疫学調査がレビューされ, 全世界における60歳以上の認知症有病率を3.9%と推定している。また, 小児および成人の死病率を考慮し, 14地域に分類した各地域 (もっとも低いAからもっとも高いEに分類) の認知症の有病率を報告しており, 西ヨーロッパ (EURO A) で5.4%, 東ヨーロッパ (EURO B) で3.8%, 東ヨーロッパ (EURO C) で3.9%, 北アメリカ (AMRO A) で6.4%, 南アメリカ (AMRO B/D) で4.6%, 北アフリカ

および中東 (EMBO B および EMBO D) で3.6%, 西太平洋地域の先進国 (WPRO A) で4.3%, 中国および西太平洋地域の発展途上国 (WPRO B) で4.0%, インドネシア・タイ・スリランカ (SEARO B) で2.7%, インドおよび南アジア (SEARO D) で1.9%, アフリカ (AFRO D および AFRO E) で1.6%と推定されている。地域の人口構成, 遺伝学的背景, 生活様式, 標準的診断基準, 認知症診断後の生存率などさまざまな要因が関連しているため有病率には地域差があるが, 現時点では先進国における有病率は高く, 途上国で低い傾向にある。

文 献

- 1) Ueda K, Kawano H, Hasuo Y, et al: Prevalence and etiology of dementia in a Japanese community. *Stroke* 23: 798-803, 1992
- 2) Fukunishi I, Hayabara T, Hosokawa K: Epidemiological surveys of senile dementia in Japan. *Int J Soc Psychiatry* 37: 51-56, 1991
- 3) 宮永和夫, 米村公江, 黒岩卓夫, 他: 大和町の痴呆の疫学調査—とくに有病率の変化, 発症率および死亡率—, *老年精神医学* 5(3): 323-332, 1994
- 4) Shiba M, Shimogaito J, Kose A, et al: Prevalence of dementia in the rural village of Hanazono-mura, Japan. *Neuroepidemiology* 18: 32-36, 1999
- 5) Nakamura S, Shigeta M, Iwamoto M, et al: Prevalence and predominance of Alzheimer type dementia in rural Japan. *Psychogeriatrics* 3: 97-103, 2003
- 6) Ikeda M, Hokoishi N, Maki A, et al: Increased prevalence of vascular dementia in Japan: a community-based epidemiological study. *Neurology* 57: 839-844, 2001
- 7) Yamada T, Hattori H, Miura A, et al: Prevalence of Alzheimer's disease, vascular dementia and dementia with Lewy bodies in a Japanese population. *Psychiatry Clin Neurosci* 55: 21-25, 2001
- 8) Meguro K, Ishii H, Yamaguchi S, et al: Prevalence of dementia and dementing diseases in Japan: the Tajiri project. *Arch Neurol* 59: 1109-1014, 2002
- 9) Wakutani Y, Kusumi M, Wada K, et al: Longitudinal changes in the prevalence of dementia in a Japanese rural area. *Psychogeriatrics* 7: 150-154, 2007
- 10) Wada-Isoe K, Uemura Y, Suto Y, et al: Prevalence of dementia in the rural island town of Ama-cho, Japan. *Neuroepidemiology* 32: 101-106, 2009
- 11) 武藤 隆, 融 道男, 小片 寛, 他: 長野県における痴呆老人の疫学調査. *精神経誌* 92: 227-241, 1990
- 12) 今井幸充, 本間 昭, 長谷川和夫, 他: 神奈川県痴呆性高齢者の有病率. *老年精神医学* 5: 855-862, 1994

- 13) Ogura C, Nakamoto H, Uema T, et al : Prevalence of senile dementia in Okinawa, Japan. Int J Epidemiol 24 : 373-380, 1995
- 14) Hatada K, Okazaki Y, Yoshitake K, et al : Further evidence of westernization of dementia prevalence in Nagasaki, Japan, and family recognition. Int Psychogeriatr 11 : 123-138, 1999
- 15) 鈴木道雄, 福田 孜, 成瀬優知, 他 : 富山県における老人性痴呆実態調査からみた痴呆有病率の推移. 老年精神医学 14 : 1509-1518, 2003
- 16) Yokota O, Sasaki K, Fujisawa Y, et al : Frequency of early and late-onset dementias in a Japanese memory disorders clinic. Eur J Neurol 12 : 782-790, 2005
- 17) Shinagawa S, Ikeda M, Toyota Y, et al : Frequency and clinical characteristics of early-onset dementia in consecutive patients in a memory clinic. Dement Geriatr Cogn Disord 24 : 42-47, 2007
- 18) Ikejima C, Yasuno F, Mizukami K, et al : Prevalence and Causes of Early-Onset Dementia in Japan. A Population-Based Study. Stroke 40 : 2709-2714, 2009
- 19) Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al : Global prevalence of dementia : a Delphi consensus study. Lancet 366 : 2112-2117, 2005

研修医のための精神科診療の実際

西村 良二(福岡大学精神医学教授) : 編著

本書は、精神科臨床の実践的な手引書となっており、病棟や救急外来で遭遇する疾患を呈示し、各々の状態に合わせた精神科的対応の仕方や知識、診断・治療を解説。また最新の薬物療法や精神療法に重要な面接技術、デイケアや作業療法などのコメディカルスタッフとのチーム医療の役割を詳しく解説。さらに精神科医療に関する法律についても述べる。

主要目次

1. 精神科面接 / 2. 予診と現症 / 3. 患者心理の理解 / 4. 精神療法 / 5. 薬物療法 / 6. 心理検査 / 7. 精神科看護師の役割 / 8. 精神保健福祉士の役割 / 9. 精神科作業療法 / 10. 精神科デイケア・リハビリテーション / 11. 精神科医療に関する法律 / 12. 社会資源の利用 / 13. 精神科当直 / 14. 精神科救急 / 15. 自殺行動に関する精神医学的評価とケア / 他



B5判 117頁
定価3,150円
(本体3,000円+税5%)
ISBN978-4-88002-691-6



株式会社 新興医学出版社
〒113-0033 東京都文京区本郷6-26-8

TEL. 03-3816-2853 FAX. 03-3816-2895
http://www.shinkoh-igaku.jp
e-mail: shinkoh@viola.ocn.ne.jp

1. アミノ酸 - 興奮性

グリシン部位のコ・アゴニストとしてのD-セリン

井上 蘭 森 寿

[用いられた物質/研究対象となった受容体]

D-セリン, NMDA/NMDA 受容体(グリシン部位)

N-methyl-D-aspartate (NMDA) 型グルタミン酸受容体チャンネルは、中枢神経系における興奮性シナプス伝達、シナプス可塑性、神経回路発達、神経細胞死などにおいて重要な役割を担う。NMDA 型受容体 (NMDAR) は、GluR ϵ (NR2) と GluR ζ 1 (NR1) サブユニットが組み合わさり非常に活性の高いイオンチャンネルを形成するが、チャンネルの十分な活性化には、GluR ϵ にグルタミン酸が結合すると同時に、GluR ζ 1 のグリシン結合部位にグリシンあるいは D-セリンが結合する必要がある。従って、グリシンや D-セリンは NMDAR のコ・アゴニストと位置づけられている。グリシン部位への刺激は、NMDAR チャンネル活性化に必須であるとともに、NMDAR のグルタミン酸結合能の上昇、脱感作現象の減弱、ならびに内在化の亢進を引き起こす。グリシン部位は、通常状態ではコ・アゴニストにより飽和されていないことが示唆されており、グリシンと D-セリンは NMDAR の機能をダイナミックに制御している可能性がある。

生体を構成するタンパク質は、L 体アミノ酸のみから形成されており、哺乳類に D 体アミノ酸は存在しないと長い間考えられてきた。ところが、ラット脳に D-セリンが豊富に存在していることが橋本らにより 1993 年に報告され、脳内 D-セリンの役割が注目された¹⁾。

● D-セリンの合成

脳内 D-セリンが発見されてしばらく合成経路は不明であったが、L-セリンのラセミ化反応を触

媒するセリンラセマーゼ (SR) が、Wolosker らにより 1999 年に報告された²⁾。彼らはラット精製 SR の部分アミノ酸配列をもとにマウス SR 遺伝子をクローニングした。SR を培養細胞に発現させると、L-セリン濃度依存的な D-セリンの合成と分泌が増加した。SR は L-セリンのラセミ化のみならず、D,L-セリンのデヒドラターゼ反応 (α , β -脱離) も触媒する。また、SR は他の生物のアミノ酸ラセマーゼに比べ 1000 分の 1 程度の活性しかないことから、SR が脳内 D-セリンの合成にどの程度関わっているかについては明らかではなかった。そこで、われわれは SR ノックアウト (KO) マウスを作製し、脳内 D-セリン量を測定したところ、SR-KO マウスでは大脳皮質と海馬における D-セリンの含量が野生型の 10% まで減少した³⁾。従って、SR は脳内 D-セリンの 90% 程度の合成触媒に関わると考えられる。

● 神経伝達物質としての D-セリン

D-セリンと SR は、最初はグリア細胞の一つであるアストロサイトに分布が検出されたことから、D-セリンはグリア細胞由来神経伝達物質 (gliotransmitter) として注目された。その後、新たな特異抗体を用いた研究で、D-セリンと SR が神経細胞にも検出され、脳内 D-セリンの由来に関しては結論が出ていなかった。われわれは脳内 SR の発現を SR-KO マウスを陰性コントロールとして解析し、神経細胞特異的に分布することを明らかにした⁴⁾。一方、培養下で SR は神経細胞とアストロサイトの両方に発現することを見出した。したがって、D-セリンは脳内では神経細胞由来の神経伝達調節物質であると考えられるとともに、SR の発現が環境からの影響を受けることが

示唆された。

●NMDA 型受容体のコ・アゴニストとしての
D-セリン

D-セリンは大腦皮質や海馬などの NMDAR の発現の高い前脳で含量が多く、また、NMDAR のグリシン部位に対する親和性はグリシンに比べ約 3 倍高い。海馬スライスやニューロン-グリア混合細胞培養系において、D-セリンは NMDAR の活性を増加させ、シナプス伝達の長期増強 (LTP) を誘導する。一方、脳スライスに D-セリンの分解酵素である D-amino acid oxidase (DAAO) を作用させ D-セリンを分解すると、NMDAR 依存的な電流が減少し、LTP が誘導されない。これらの結果から、D-セリンは NMDAR の内在性コ・アゴニストとして機能し、シナプス可塑性を制御すると考えられる。

NMDAR のグリシン部位には D-セリンとグリシンが結合するが、内在性 D-セリンはグリシンより優位に NMDAR の機能制御に関わるとの報告が多数ある。ラットの視床下部視索上核や網膜において、D-セリンの分解酵素の DAAO などの処理により D-セリンのみが分解され、グリシン濃度が変わらない条件でも、NMDAR 電流の減少ならびに LTP の抑制が認められる。

D-セリンは NMDAR の関わる病態においても内在性コ・アゴニストとして機能することが明らかになった。われわれは、D-セリンの欠乏による NMDAR の機能変化を解析するため、野生型ならびに SR-KO マウスの脳内に NMDA を注入し興奮性神経細胞死を検討した。NMDA により誘導される神経細胞変性の程度は、野生型マウスに比べ SR-KO マウスで有意に軽減した。この軽減は

D-セリンと NMDA の同時投与で相殺された。さらに、アルツハイマー病で脳内に過剰に蓄積するアミロイド β (A β) ペプチドの作用として、興奮性アミノ酸による神経毒性や炎症に関わる可能性が示唆されている。そこで、われわれは A β_{1-42} の脳内直接注入により引き起こされる神経細胞損傷を調べたところ、野生型マウスに比べ SR-KO マウスにおいて有意に緩和されることを見出した。これらの結果から、脳内 D-セリンが内在性 NMDAR の機能制御に関わり、さらに興奮性神経細胞死にも関与することが示唆された。NMDAR の機能異常とシナプス可塑性の低下、行動異常は、われわれとは異なるグループが作製した SR-KO マウスにおいても報告されている⁵⁾。

*

脳内 D-セリンは神経細胞から合成・放出され、NMDAR の内在性コ・アゴニストとして重要な役割を果たしている。しかし、D-セリンがアストロサイトにも検出されていることから、細胞外に分泌された D-セリンがアストロサイトに取り込まれた後放出され、神経活動を調節している可能性がある。また、D-セリンの細胞外への放出機構や取り込み機構など、D-セリンと SR の動態調節機構については不明な点が多く、今後の課題である。

文 献

- 1) Hashimoto A et al : *J Neurochem* 60 : 783-786, 1993
- 2) Wolosker H et al : *Proc Natl Acad Sci USA* 96 : 13409-13414, 1999
- 3) Inoue R et al : *J Neurosci* 28 : 14486-14491, 2008
- 4) Miya K et al : *J Comp Neurol* 510 : 641-654, 2008
- 5) Basu AC et al : *Mol Psychiatry* 14 : 719-727, 2009

抗VGKC抗体陽性非ヘルペス性辺縁系脳炎*

渡邊 修**

Key Words : voltage-gated potassium channel (VGKC), Isaacs' syndrome, paraneoplastic syndrome, immune-mediated potassium channelopathy

はじめに

抗電位依存性K⁺チャンネル (voltage-gated potassium channel : VGKC) 抗体は, Isaacs症候群の疾患マーカーであるとともに, その病態機序に強くリンクする自己抗体である。近年, 亜急性に進行する非ヘルペス性辺縁系脳炎 (non-herpetic limbic encephalitis : NHLE) の一部に, この抗VGKC抗体が関連する一群が存在することが明らかになった。抗VGKC抗体陽性非ヘルペス性辺縁系脳炎あるいは抗VGKC抗体関連辺縁系脳炎 (VGKC-LE) と呼ばれ, 現在では一つの clinical entity と考えられている。

I. 抗VGKC抗体とIsaacs症候群

Isaacs症候群は, 筋硬直と有痛性筋けいれん, 筋収縮後の弛緩遅延, 安静時のミオキミアなど, 末梢神経の興奮性亢進を呈する疾患である。電気生理学的には, ミオキミア放電とニューロミオトニア放電に特徴づけられる。これら自発放電は, 全身麻酔や神経ブロックで消失せず, 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¹⁾。

1990年代, 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 α -dendrotoxin (α DTX) を用いた radioimmunoassay (RIA) 法で, 抗体の存在が確認された²⁾。

抗VGKC抗体による末梢神経の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³⁾。① 抗VGKC抗体は, 補体非存在下で, 神経細胞のK⁺電流を抑制する (チャン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, VGKCの総数を減じ, 総和としてVGKCの機能を抑制する。③ このVGKCの総数の減少は, 二価のVGKC抗体と二個のチャンネル蛋白との cross-linking により生じる。

II. 抗VGKC抗体関連辺縁系脳炎 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

* Anti-VGKC Antibodies Associated Limbic Encephalitis.

** 鹿児島大学大学院医学総合研究科神経内科・老年病学 Osamu WATANABE : Department of Neurology and Geriatric, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

Table 1 Clinical symptoms of immune-mediated K⁺ channelopathies

Diseases	Peripheral nervous system	Autonomic nervous system	Central nervous system
Acquired neuromyotonia (Isaacs' syndrome)	muscle cramp fasciculation stiffness myotonia pseudomyotonia muscle hypertrophy	excessive sweating	none
Morvan's syndrome	muscle cramp fasciculation myotonia pseudomyotonia	excessive sweating hypersalivation arrhythmia constipation urinary disorders	hallucination insomnia dysthymia behavior change
VGKC-LE	rare	serum Na ⁺ low hypothermia	amnesia disorientation convulsion/epilepsy

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⁴⁾。血漿交換により抗 VGKC 抗体の減少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。Isaacs 症候群、Morvan 症候群および VGKC-LE の臨床症状については、Table 1 にまとめた。

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 抗体陽性の報告が相次いだ。Buckley ら⁵⁾ 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 が発症し、6 回の血漿交換で、症状の改善が、抗 VGKC 抗体の減少とともに認められ、また全身性強直性けいれん、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 抗体が自然に消退し、臨床症状も改善したと報告した。Pozo-Rosich ら⁶⁾ 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しないと報告した。

これらを踏まえて、Vincent ら⁷⁾ 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⁸⁾ 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挙げられる。

III. わが国における抗 VGKC 抗体 関連辺縁系脳炎

NHLE の臨床診断で、平成 17～20 年に当科に血清が送付された辺縁系脳炎 213 症例について、抗 VGKC 抗体を上記の RIA 法で検討した。18 症

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1割程度がVGKC-LEと推察される。

発症年齢は、34歳から82歳の範囲で、平均55.4歳であった。男女比はやや女性に多く、発症から入院までの期間の平均は約3ヵ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が半数で認められた。特徴の1つとされる低ナトリウム血症は18例中13例。一部の症例で軽微な髄液細胞増多や髄液蛋白の軽度上昇が認められた。

頭部MRIは、18例中12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もかかわらず頭部MRI異常が認められなかった。2例で10ヵ月後、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もかかわらず、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。

わが国のVGKC-LEの臨床症状をまとめると、以下の特徴が認められる。① 30歳代から80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、正常もしくは非特異的な軽微な異常を呈する。⑤ MRI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。⑥ SIADHが原因と考えられる低ナトリウム血症を合併する。⑦ 特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、VGKC-LE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。

1. 診断

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。VGKC-LEは、傍腫瘍性である可能性があるため、潜在する悪性腫瘍につい

での検索が必要である。わが国では抗VGKC抗体陽性患者の約半数の症例で、悪性腫瘍を合併する。肺小細胞癌、胸腺腫または浸潤性胸腺腫、前立腺癌、乳癌、造血腫瘍などの合併例の報告がある。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る。さらに女性の場合はマンモグラフィ、男性の場合はPSA測定が強調されている¹⁰⁾。

頭部MRIでは、VGKC-LEの典型例では、側頭葉内側面にT2高信号が認められるが、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⁹⁾。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、VGKC-LE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(α DTX)を放射元素でラベルし、患者IgG-VGKC-¹²⁵I α 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)。 α 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だけが検出可能である。

2. 治療

VGKC-LE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とされている¹¹⁾。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¹²⁾。これらの治療により、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ている。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およぶ認知機能障害など中枢神経へのダメージ

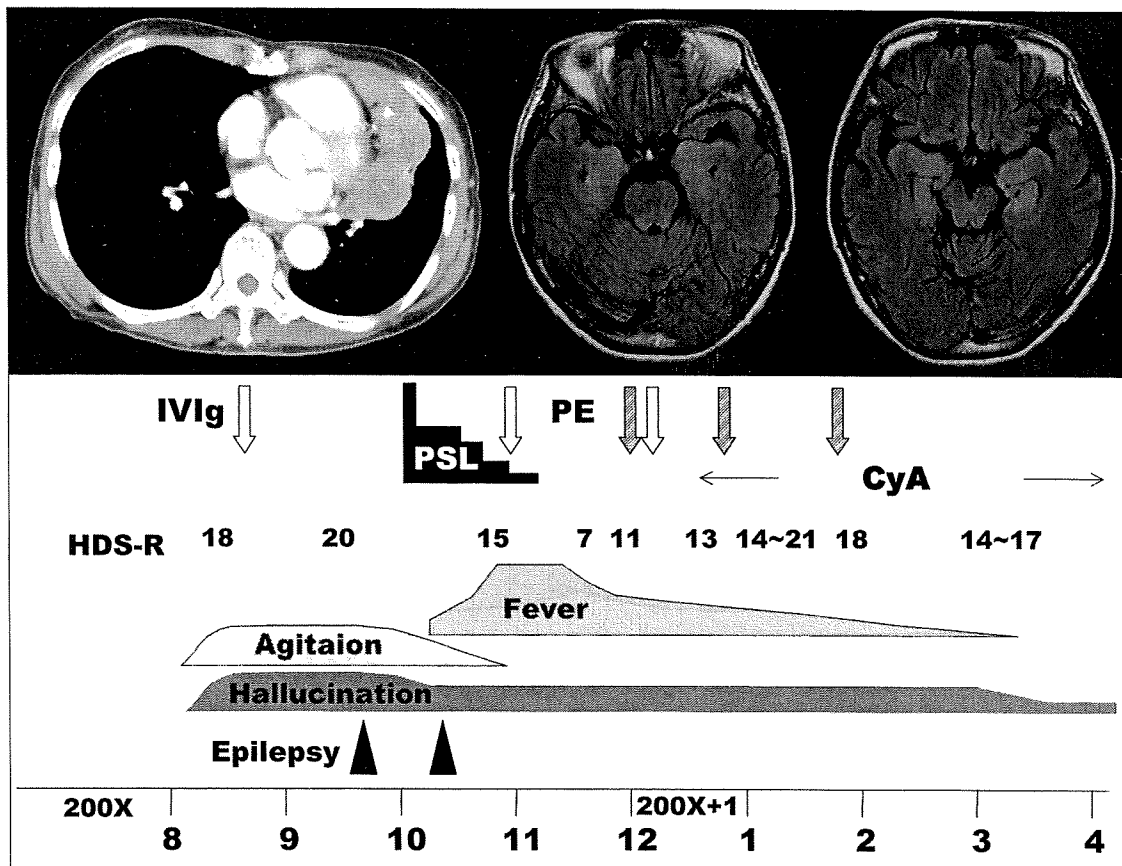


Fig. 1 Clinical courses of a 62 y.o. female patient (IgG anti-VGKC Abs 1,450pM). Chest contrast CT revealed an invasive thymoma. Cranial MRI showed bilateral hippocampal signal changes. Three standard courses of intravenous immunoglobulin (IVIg ; 2g/kg divided into five daily doses) were given and was started on high dose oral prednisolone (PSL) without oncotherapy (surgery, radiation and chemotherapy against invasive thymoma). And then she underwent 3 days of plasma exchange (PE). Because there was no evident improvement after 4 months, adequate dose cyclosporine A (CyA) was started. Clinical data were kindly provided from Dr. Yoko Takiyama, Kitasato University hospital and modified by the author.

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、または組み合わせて施行する。

慢性期の治療は、再発・再燃例も存在することから、prednisolone漸減療法を半年以上の期間にわたり施行する⁷⁾。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、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。

3. 予後（自己免疫性か？ 傍腫瘍性か？）

VGKC-LEは、非ヘルペス性辺縁系脳炎の中で、

自己免疫性にも、傍腫瘍性にも分類されており、病因を考えるうえで、混乱が生じている。前述のわが国での抗VGKC抗体強陽性18例について、自己免疫性と傍腫瘍性群の二群に分けて、両群間の異同を検討した。経過中、腫瘍の存在が明らかになったのは18例中9例であった。腫瘍の内訳は、胸腺腫7例（うち浸潤性胸腺腫5例）、悪性リンパ腫、肺癌（組織型不明）各1例であった。平均年齢は、全体で55.4歳。自己免疫群56.8歳、傍腫瘍群54.0歳で差が認められなかった。男女比はいずれの群も4：5であった。発症から入院までの期間も自己免疫群2.67ヵ月、傍腫瘍群2.40

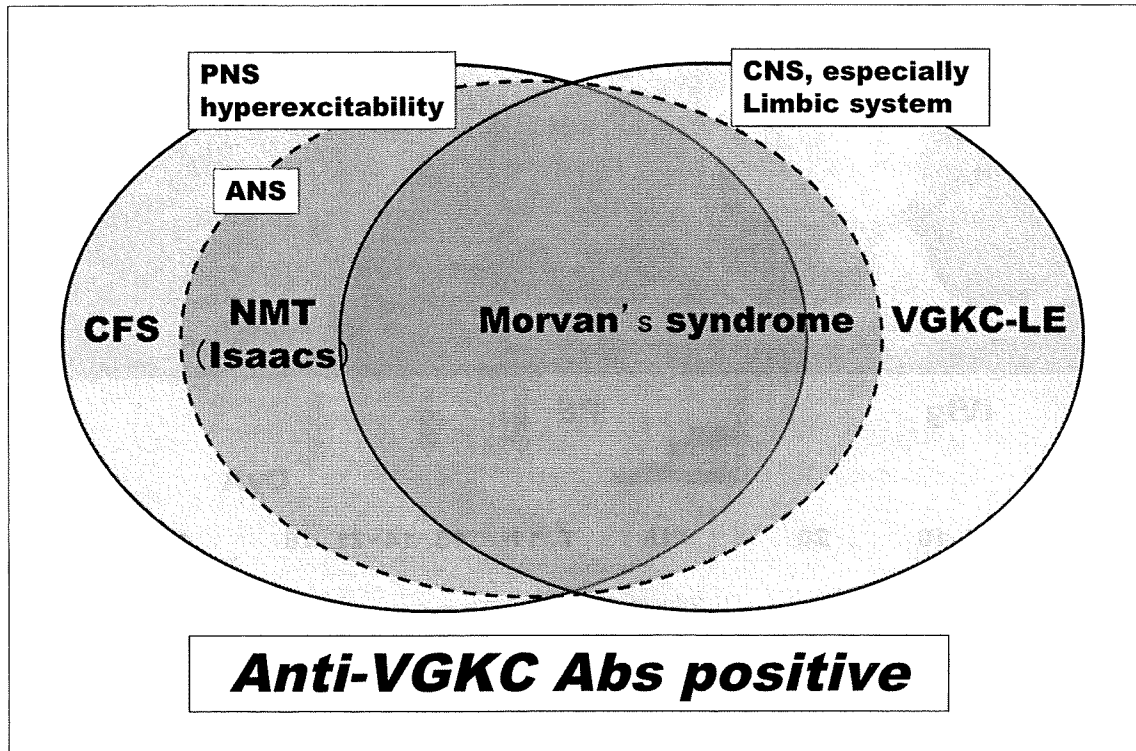


Fig. 2 This figure summarizes the relationship of immune-mediated potassium channelopathies in the central, autonomic and peripheral nervous systems, where anti-VGKC antibodies are clearly correlated with nerve hyperexcitability. The concept of immune-mediated potassium channelopathies in the neurological field is now expanding. CNS : central nervous system, ANS : autonomic nervous system, and PNS : peripheral nervous system. CFS : cramp-fasciculation syndrome.

カ月でいずれも亜急性の経過を示していた。初発症状、中核症状についても両群間で明らかな差を認めなかった。低ナトリウム血症 (SIADH) の頻度、髄液所見、頭部MRIについても両群間に明らかな差は認められなかった。抗VGKC抗体価の平均値は、自己免疫群1245.1pM、傍腫瘍群908.7pMであった。再発・再燃例が2例存在したが、いずれも浸潤性胸腺腫を合併していた。自己免疫群では、免疫治療に速やかに反応を呈したが、傍腫瘍群では、免疫療法のみでは症状の改善や抗体の減少は認められず、治療期間が長期におよぶ傾向にあった。何らかの理由で、腫瘍に対する治療が行われない場合は、免疫療法を強力に行っても症状は遷延する (Fig. 1)。

このようにVGKC-LEは、傍腫瘍性でなく、自己免疫性の場合、比較的前後がよい。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

る治療が予後を規定する。

IV. 免疫関連K⁺チャネルパッチーの広がり

筋けいれんと筋線維束攣縮だけを呈するcramp-fasciculation症候群でも、抗VGKC抗体が高率に認められ、近年では、Isaacs症候群と質的な相違点はないと考えられている¹³⁾。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VGKC-LEまで、広範なスペクトラムを示す¹⁴⁾ (Fig. 2)。また、難治性側頭葉てんかん¹⁵⁾やREM睡眠行動異常¹⁶⁾の一部にも抗VGKC抗体の関連が示唆されている。

最近、Mayoクリニックから、興味深い報告があった。15万の検体の自己抗体をスクリーニングしたところ、初期臨床診断がCreutzfeldt-Jakob病 (CJD) であった15例でVGKC抗体が陽性で

あった¹⁷⁾。いずれの症例も、進行性認知機能障害、ミオクローヌス、錐体外路症状、幻視を認め、頭部MRI拡散強調画像で大脳皮質の高信号を呈し、CJDの診断基準を満たしていた。ほとんどの症例が免疫療法に反応した。

V. まとめ

VGKC-LEは、中高年に好発し、亜急性に進行する記憶障害・失見当識・行動異常とてんかん発作を中核症状とする。また高率に低ナトリウム血症(SIADH)を合併するという特徴を有する。病因論的には自己免疫性あるいは傍腫瘍性の側面を持つが、傍腫瘍性の場合、症状の遷延や再発・再燃が認められる。自己免疫性と考えられるVGKC-LEで、免疫治療に抵抗性の場合には、改めて腫瘍の検索が必要である。

最後に、貴重な症例の臨床情報の提供と抗VGKC抗体測定のお機会をいただいた滝山容子先生はじめ全国の先生方に感謝いたします。また本稿の執筆にあたりご指導いただいた当科有村公良先生に深謝いたします。

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, 有村公良: Isaacs症候群の病因. 神経内科 64: 341-345, 2006
- 3) 長堂竜維, 渡邊 修, 有村公良: ニューロミオトニア. Clinical Neuroscience 25: 777-780, 2007
- 4) Liguori R, Vincent A, Clover L 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) Buckley C, Graber JJ, Bernbaum M et al: Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. Ann Neurol 51: 73-78, 2001
- 6) Pozo-Rosich P, Clover L, Saiz A et al: Voltage-gated potassium channel antibodies in limbic encephalitis. Ann Neurol 54: 530-533, 2003
- 7) Vincent A, Buckley C, Schott JM et al: Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. Brain 127: 701-712, 2004
- 8) Thieben M, Lennon VA, Boeve BF et al: Potentially reversible autoimmune limbic encephalitis with neuronal potassium channel antibody. Neurology 62: 1177-1182, 2004
- 9) 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: 281-285, 2007
- 10) Tan K, Lennon VA, Klein CJ et al: Clinical spectrum of voltage-gated potassium channel autoimmunity. Neurology 70: 1883-1890, 2008
- 11) 渡邊 修, 有村公良: 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, 東京, p410-414, 2007
- 12) 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 3: 405-410, 2007
- 13) Hart I, Maddison P, Newsom-Davis J et al: Phenotype variants of autoimmune peripheral nerve hyperexcitability. Brain 125: 1887-1895, 2002
- 14) Arimura K, Ng A, Watanabe O: Immune-mediated potassium channelopathies. In Functional Neuroscience. Evoked Potentials and Related Techniques (ed Barber C, Tsuji S, Tobimatsu S, Uozumi T, Akamatsu N, Eisen A), Elsevier, London, p269-275, 2006
- 15) McKnight K, Jiang Y, Hart Y et al: Serum antibodies in epilepsy and seizure-associated disorders. Neurology 65: 1730-1736, 2005
- 16) Iranzo A, Graus F, Clover L et al: Rapid eye movement sleep behavior disorder and potassium channel antibody-associated limbic encephalitis. Ann Neurol 59: 178-182, 2006
- 17) Geschwind MD, Tan KM, Lennon VA et al: Voltage-gated potassium channel autoimmunity mimicking Creutzfeldt-Jakob disease. Arch Neurol 65: 1341-1346, 2008

Anti-VGKC Antibodies Associated Limbic Encephalitis

Osamu WATANABE

Department of Neurology and Geriatric, Kagoshima University
Graduate School of Medical and Dental Sciences

Anti-VGKC antibody causing peripheral nerve hyperexcitability is already an established clinical entity. Recently, many patients with non-herpetic limbic encephalitis with anti-VGKC antibody (VGKC associated limbic encephalitis : VGKC-LE) have been reported.

Although the spectrum of clinical features of VGKC-LE continues to be defined, a number of core features have emerged. Patients usually present in middle age with subacute memory impairment, and a range of psychiatric features including disorientation, behavior change, and seizure attributable to limbic dysfunction. Hyponatremia due to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) appears to be common. In Japan, about one-half of patients are not associated with occult cancer.

Following treatment with varying combina-

tions of plasma exchange, intravenous immunoglobulin (IVIg), and high dose oral steroid, most patients show a decline in anti-VGKC antibody levels with parallel improvement in neuropsychology and seizure control. The steroids can be slowly tailed off over months for preventing recurrence. Patients appear to do best if promptly treated, and there is evidence to suggest that maximum improvement is seen in those patients in whom maximum reduction in anti-VGKC antibody level is obtained and brain atrophy is therefore prevented.

Furthermore, anti-VGKC antibody is also positive in some intractable epilepsies and syndrome resembling Creutzfeldt-Jakob disease. These findings suggest that the spectrum of anti-VGKC antibody syndrome is now expanding.

〈特集4：イオンチャンネルと神経免疫疾患〉

抗VGKC抗体関連神経疾患

有村 公良, 渡邊 修

Immune-mediated neurological disorders with anti-VGKC antibodies.

Kimiyoshi Arimura, Osamu Watanabe

Abstract

Anti-VGKC antibodies were first recognized to be correlated with the hyperexcitability of the peripheral nerve (Isaacs' syndrome). In Isaacs' syndrome, antibodies reduce the channel density of peripheral nerve VGKC and induce peripheral nerve hyperexcitability. Anti-VGKC antibodies were also found to be positive in patients with Morvan's syndrome, which is characterized by peripheral nerve hyperexcitability and limbic symptoms. Furthermore, recent studies show that anti-VGKC antibodies are also correlated with limbic encephalitis, but without peripheral nerve hyperexcitability. Hence, the concept of immune-mediated neurological disorders with anti-VGKC antibodies is expanding. However, except in Morvan's syndrome, symptoms pertaining to involvement of both the peripheral and central nervous system in the same patient with positive anti-VGKC antibodies are rare. The differences in the pathomechanism of Isaacs' syndrome and limbic encephalitis are still unclear.

Key words: anti-VGKC antibodies; neuromyotonia; Isaacs syndrome; Morvan syndrome, limbic encephalitis; pathomechanism

はじめに

1991年Sinhaら¹⁾の報告により神経筋接合部以外の後天性チャンネル病として、Isaacs症候群における電位依存性カリウムチャンネル(voltage gated potassium channel: VGKC)に対する自己抗体がはじめて同定された。その後しばらく抗VGKC抗体は末梢神経の過剰興奮性(peripheral nerve hyperexcitability: PNH)との関連で検討され、PNHを主徴とするIsaacs症候群を中心とした後天性ニューロミオトニア(acquired neuromyotonia: ANMT)の病態解明、治療法の検討が行われてきた^{2,3)}。2001年Linguoriら⁴⁾は、末梢神経症状であるneuromyotoniaのほか、幻覚・不眠などの中枢神経症状と頻脈・発汗過多などの自律神経症状を呈し、従来Morvan症候群(MoS)

として報告されてきた患者の中に、抗VGKC抗体が陽性である症例が存在することを始めて報告し、抗VGKC抗体の中枢神経疾患への関与が注目された。その後予想通り、PNHなどの末梢神経症状を伴わず、中枢神経症状のみを示す辺縁系脳炎の一部に抗VGKC抗体が関与することが明らかとなり⁵⁾、一気に抗VGKC抗体関連疾患のスペクトラムが広がった。現在でもVGKC抗体関連疾患の概念は広がっており、側頭葉てんかんの一部も抗VGKC抗体が関与することが明らかになってきている⁶⁾。(図1)このように抗VGKC抗体が末梢、中枢の神経疾患に関連することが明らかになっているが、VGKCそのものは全身の神経系に存在しているにもかかわらず、一部の症例を除いて、なぜ末梢のみあるいは中枢のみの症状を呈す

るのか、またVGKCの障害機序が末梢、中枢で同一なのかなど不明な点も少なくない。本稿では各疾患の特徴、診断・治療を概説するとともに、これらの疑問点に関して現在の状況を述べてみたい。

VGKC関連症候群の臨床

1) Isaacs症候群

Isaacs症候群はANMTの中心的な疾患であり、他の神経疾患によらない抗体依存性の末梢神経の過剰興奮(PNH)を特徴とする。臨床的には、運動負荷や虚血で増強する筋痙攣、fasciculation、ミオキミア、疼痛、筋硬直、把握ミオトニア(叩打性ミオトニアを認めない)などを特徴とする^{2,3)}。筋電図ではdoublet, triplet, multipletなどのmyokymic discharge、fasciculation potential、neuromyotonic dischargeを認める。神経伝導検査ではM波やF波に引き続く反復放電が見られ、これらの電気生理所見はPNHによるものである。このPNHの主座は電気生理学的検討から神経終末を含む末梢神経の最遠位部と考えられ、その他血液神経関門が乏しい神経根部でも起こると考えられている⁷⁾。免疫学的には α デンドロトキシンをリガンドとした免疫沈降法による抗VGKC抗体測定系で約半数の症例で抗体陽性である。またIsaacs症候群では他の自己免疫疾患の合併が約40%の症例で見られ、その中で最も多いのは重症筋無力症であり、これに伴って、抗VGKC抗体以外の自己抗体としては抗AChR抗体の陽性率が最も高い^{3,8)}。一方、本症は傍腫瘍性症候群の一面も持っており、約1/4の症例で胸腺腫や肺癌の合併が認められる。このため、これらの腫瘍の検索を行うとともに、発症時に腫瘍の存在が明かではなくとも、4年程度はフォローアップが必要である⁸⁾。Isaacs症候群以外に抗VGKC抗体が陽性であるANMTには下肢にfasciculationのみを認め、より軽症型のcramp-fasciculation症候群^{9,10)}や、次に述べるMorvan症候群などがある⁴⁾。Isaacs症候群を含むANMTは、臨床的に末梢神経の過剰興奮性による症状と、筋電図上myokymic dischargeまたはfasciculation potentialを認めれば診断出来る。先に述べたように、抗VGKC抗体の測定系である α デンドロトキシンを用いた免疫沈降法は、その陽性率が約半数と感度は必ずしも高くない。免疫沈降法以外に選択的に個々のVGKCを過剰発現させた培養細胞を用いた免疫染色やパッチクランプ法でのK電流の測定が感度の面で優れているが、簡便

性、定量性の点から現在でも免疫沈降法が検査の主流となっている。このような状況から、免疫沈降法で抗VGKC抗体が陽性であればANMTは確定的であるが、陰性であっても否定は出来ない。治療としては、ほとんどのANMTは末梢神経の興奮性を抑制する薬剤、とくにcarbamazepine、phenytoin、lamotrigine、sodium valproate、gabapentinなどの抗てんかん薬による対症療法でコントロール可能である。しかし激しい有痛性筋痙攣や軀幹筋の筋痙攣が多発するような重症例や対症療法に対する反応が悪い場合は、血漿交換、免疫グロブリン、ステロイドなどの免疫療法を試みる。腫瘍合併例では、通常の対症療法、免疫療法に抵抗性のことが多く、まずは腫瘍の早期診断、摘除を行う必要がある。同症候群の約20%に胸腺腫が合併しているとされ、その他の悪性腫瘍では、肺小細胞癌、肺腺癌、Hodgkinリンパ腫などの症例報告がある。

2) Morvan症候群 (Morvan's syndrome、Morvan's 'fibrillary chorea')

Morvan症候群(MoS)は(1)PNHを特徴とする末梢神経症状、(2)多彩な自律神経症状(不整脈、重症の便秘、尿失禁、発汗過多、流涙・流涎過多)、(3)辺縁系の異常を示唆する中枢神経症状(空間的・時間的記憶力障害、幻覚、近時記憶障害、重症の不眠、複雑な夜間異常行動)を特徴とする免疫性神経疾患で、血漿交換、ステロイドなどで症状の軽快が見られる。2001年Linguoriら⁴⁾はMoSの1例で抗VGKC抗体価が陽性であり、血漿交換によって一時的にせよ症状の改善を認め報告した。本症で見られるPNHはIsaacs症候群と同じ病態・起源と考えられる。もう一つのMoSの特徴的症狀である発汗障害、頻脈などの自律神経機能症状はIsaacs症候でも報告されている。Isaacs症候群における発汗過多は恐らく末梢神経由来であろうと考えられるがその検証はない。一方MoSにおいては、Linguoriらは、彼らの症例で治療前のnorepinephrineの異常高値を確認し、中枢神経由来であると論じている⁴⁾。中枢神経症状の特徴である睡眠障害は、polysomnographyによる睡眠パターンの異常から辺縁系の異常を示唆している。これらの本症における症状の特徴からMoSでは皮質よりもthalamolimbic systemの機能を強く障害している可能性が考えられている。

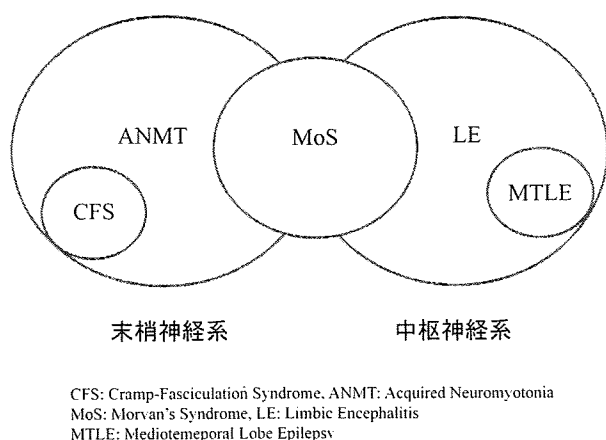


図1. 抗VGKC抗体症候群

3) VGKC陽性辺縁系脳炎 (VGKC-LE)

MoSで抗VGKC抗体が陽性であることが明らかになって以来、抗VGKC抗体と中枢神経症状、とくに辺縁系症状との関連が注目されていた。2004年、Vincentら⁵⁾は、10例のVGKC-LEを報告した。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などであると報告した。しかし、MoS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に反応すると報告した。一方、ほぼ同時期に、Thiebenら¹⁰⁾は、7例のVGKC-LE患者中3例で低ナトリウム血症を認め、またNMT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が挙げられる。本邦では非ヘルペス性辺縁系脳炎の臨床診断で平成17-19年に当科に血清が送付された75例中14例で400pMを超える強陽性例が認められた。発症年齢は平均54.2歳(34-82歳)で、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ヶ月と亜急性の経過を示した。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。本邦でも低ナトリウム血症は特徴的であり(10/14例)、全例で腎機能・副腎機能に異常はなく、低

図2. VGKC陽性(>400 pM)の本邦のVGKC-LE

	自己免疫性 (n=9)	傍腫瘍性 (n=9)
年齢(歳)	56.7 (40-82)	54 (34-69)
性別 (F:M)	5:04	5:04
診断までの期間 (月)	2.7 (1-6)	2.4 (0.3-9)
中枢神経症状		
意識障害	0/9	3/9
記憶障害	9/9	8/9
失見当識	8/9	9/9
てんかん症状	6/9	3/9
検査所見		
低Na血症	8/9	5/7
髄液細胞増多	1/9	1/8
髄液蛋白増加	3/9	3/8
MRI異常	9/9	4/7
脳波異常	3/5	4/6
合併症および合併する腫瘍	Asthma, sGluRe2IgM, hyperhydrosis, allergy	Thymoma 2, invasive thymoma 5, malignant lymphoma, lung ca
抗VGKC抗体価 (pM)	1245 (600-2258)	909 (401-1450)

下した血漿浸透圧にも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。また頭部MRIは、10/14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。

治療は発症早期であれば血漿交換、ステロイド、免疫グロブリンなどの免疫療法に反応し、中枢神経症状の改善とともに、MRI所見の改善が認められるが、進行期には一部の中枢神経症状の残存やMRIでの側頭葉の萎縮が進行する。

本例においても肺癌(とくに小細胞癌)、胸腺腫などの合併が報告されているが、本邦の検討ではそのほとんどが胸腺腫であり、その他リンパ腫や肺小細胞癌の合併が見られた。腫瘍を伴わない自己免疫性と傍腫瘍性に分けて検討すると、抗VGKC抗体価は前者でやや高値であり、一方傍腫瘍性では意識障害など中枢神経症状がやや高度であり、また免疫療法に抵抗性であった。(図2)

最近、Tanらは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⁹⁾。その臨床診断として、自己免疫性脳炎だ

けではなく、Creutzfeldt-Jakob病やviral encephalitisなどのより重症の脳炎症状を呈するものや、精神疾患の診断のものもあり、臨床症状の広がりを予感させている。さらに従来からてんかん、特に側頭葉てんかんと抗VGKC抗体との関連が指摘されている。Soederら⁶⁾は成人発症の内側側頭葉てんかんの原因として、辺縁系脳炎が多く、その中でも抗VGKC抗体の関与を指摘している。とくに両側性のMRI病変がある場合は、強く疑われる。

免疫関連K⁺チャネルパッチに共通する病態生理

ANMT、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事から、抗VGKC抗体が病態に関与していることは明らかである。VGKCは中枢神経系では神経細胞とグリア細胞の細胞膜に存在する。末梢神経系では、 α 運動神経線維の終末に高発現している。 α サブユニットは細胞膜表面にあり抗体が容易にアクセスするため、Kv1.xの α サブユニットの相補的RNAを*Xenopus oocytes*に導入し、VGKCを一時的に過剰発現させると患者IgGが結合する¹¹⁾。抗VGKC抗体の一般的な測定系である、 α デンドロトキシンが結合するVGKCは、Kv1.x(Shaker-type)の中でもKv1.1、Kv1.2、Kv1.6であり、これらのチャネル α サブユニットが抗体の標的となっている。しかしその他のKv1.xに対する抗体が存在しないかどうかは、現在の免疫沈降法では測定不能である。ここで問題となるのは、なぜANMTでは中枢神経症状がほとんどなく、一方VGKC-LEでは末梢神経症状が乏しいかという事である。これまで幾つかの仮説があるが、いまだ解決はしていない。

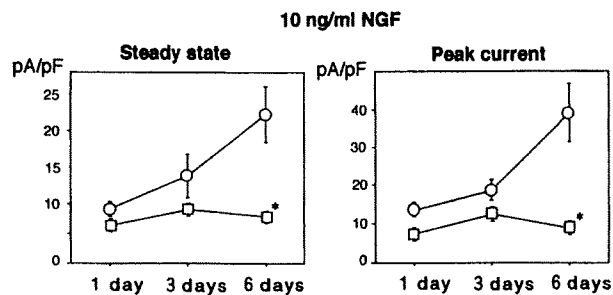
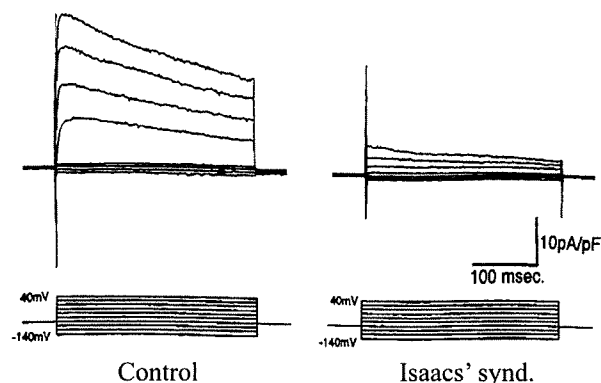
1) 抗原としてのVGKCサブタイプの違い？

Kleopaら¹²⁾は α DTXを用いた免疫沈降法で陽性であった17例(ANMT 10、MoS 2、VGKC-LE 5)の血清を組織免疫染色と、それぞれのKvを過剰発現させたHeLa細胞を用いて免疫染色で検討した。その結果、Kv1.1がより発現している海馬で強い染色性が見られたのはVGKC-LE患者血清のみであり、さらにKv1.1を過剰発現させたHeLa細胞と強く反応を示した。一方ANMT患者血清はKv1.2が主に発現している末梢神経で染色性を認め、Kv1.2を過剰発現させたHeLa細胞に強い親和性を示した。MoSはKv1.1あるいはKv1.6とKv1.2の両方に親和性を示した。このことから、彼らは抗体が認識す

るVGKCサブユニットの違いが、異なる症状を呈すると考えている。

2) チャネルの障害機序による違い？

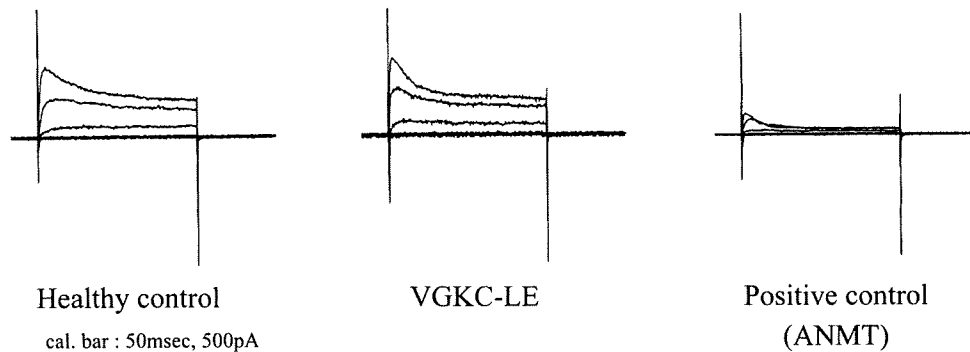
Isaacs症候群における抗VGKC抗体によるVGKCの機能障害のメカニズムについては、patch-clamp法を用いた検討で以下の点が明らかになった。(1)抗VGKC抗体は、補体非存在下で、神経細胞のK⁺電流を抑制する¹³⁾。(図3上)すなわち、重症筋無力症で見られる補体介在性のチャネル蛋白の崩壊ではない。このことは抗体のsubclassがIgG4(Vincent教授との私信)からも裏付けられる。(2)抗VGKC抗体は、VGKCの膜電位の応答性や単一のチャネル電流の大きさにも変化を及ぼさない、つまりブロッキング抗体として個々のチャネル機能をブロックするものではない¹⁴⁾。(3)K⁺電流の抑制は抗体の直接の灌流では起こらず、抗体と細胞の共培養の時間依



○:コントロール血清添加
□:患者血清添加

(Sonoda et al. 文献12より)

図1. Isaacs患者血清による培養細胞(PC12)のK⁺電流抑制(上:添加後6日目、下:経時的変化)



(長堂 (未発表データ))

図4. 患者及びコントロールIgGと共に培養したNB-1のK⁺電流

存性であり、かつチャンネル密度の減少により引き起こされる¹³⁾。(図3下)このVGKCの総数の減少は、二価のVGKC抗体と二個のチャンネル蛋白とのcross-linkingにより生じる¹⁵⁾。一方、同じ方法で抗VGKC抗体強陽性のLE患者血清を用いて検討したところ、6例すべてでK⁺電流の抑制が見られなかった。(図4)用いたNB-1細胞はKv1.1とKv1.2の両者を有しており、ANMTとVGKC-LEではチャンネルの障害機序が異なる可能性が示唆される。VGKC-LEの剖検例の報告は少ないが、Parkら¹⁶⁾の症例では、海馬を含む辺縁系脳実質にfocal perivascular T-cell lymphocytic cuffingおよび実質へのT-cellの浸潤が認められている。これらの所見はVGKC-LEではIsaacs症候群の場合と異なり、細胞性免疫を介した炎症が起こっている可能性を示している。

3) blood-brain barrier (BBB) の関与?

VGKC-LEでは傍腫瘍性LEと異なり、抗体の髄内産生は起こっていない。Jariusら¹⁷⁾は17例のVGKC-LE患者の髄液所見を検討した結果、41%に軽度の細胞増多を、47%に蛋白の増加を認めている。しかし髄内Ig synthesisは1例も認められず、一方35%にBBBの機能不全を認めている。このことから、VGKC-LEでは、抗VGKC抗体は髄外で産生され血液脳関門を通過して中枢神経症状を起こすと考えられる。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。発汗過多、頻脈などMoSで見られる自律神経症状は視床下部病変によると考えられて

いるが、VGKC-LEでも低体温を示す症例があることが報告されている¹⁸⁾。興味あることに、Sekiguchiら¹⁹⁾およびTakahashiら²⁰⁾の症例は同一症例でありながら、当初VGKC-LEの臨床症状を示し、免疫療法で改善した後、再び抗VGKC抗体の上昇とともに、今度はIsaacs症候群の臨床症状を呈している。その機序として彼らはBBBの機能の変化あるいは抗体が認識するsubtypeの変化を想定している。従来VGKC-LEとMoSは疾患概念として類似したものと考えられてきたが、果たしてIsaacs症候群に中枢神経症状(とくに中枢性自律神経症状)を伴わないか否かは今後の検討が必要である。

抗VGKC抗体関連症候群の概念はIsaacs症候群に始まり、MoS、VGKC-LE、そしてVGKC-Epilepsyと急速に拡がりつつある。確かにこれらの疾患群で抗VGKC抗体が疾患マーカーとして治療の可能性を考える際に非常に有用であることは確立されたが、まだその病態機序については必ずしも明らかになってはいない。さらに臨床的に抗VGKC抗体関連症候群と考えられる全ての患者で抗体が証明されるわけではない。ルーチン検査の免疫沈降法では、標識に用いるαデンドロトキシンの特異性から、Kv1.1、Kv1.2およびKv1.6に対するIgG抗VGKC抗体のみが検出可能であり、他のVGKC subtypeに対する抗体の存在も否定できない。今後すべてのα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。