

Fig. 1 Abdominal CT shows the bilateral nephrocalcinosis.

では中心管周囲に線状に連なる病変を示し (Fig. 2G), 頭部 MRI では右大脳皮質下白質病変 (Fig. 2H), 視神経 MRI では視神経管内を中心に右視神経後半部に増強効果をともなう病変部をみとめた (Fig. 2I).

入院後経過：入院当日よりメチルプレドニゾロンパルス療法 (1g/日×3日間) を2クール施行し視力回復した。しかし脊髄症状が高度で抗 AQP4 抗体価 131,072 倍と高値が判明したため NMO と確定診断し、プレドニゾロン 20mg の内服を開始し血液浄化療法 (免疫吸着療法) を計 3 回施行して脊髄病変の縮小と神経症状の改善をみとめた。リハビリテーション病院転院後に歩行可能になり、プレドニゾロン 15mg 内服継続により再発をみとめていない。また dRTA と低 K 血症に対しては K 製剤と重曹の内服投与により対症的治療をおこなった。

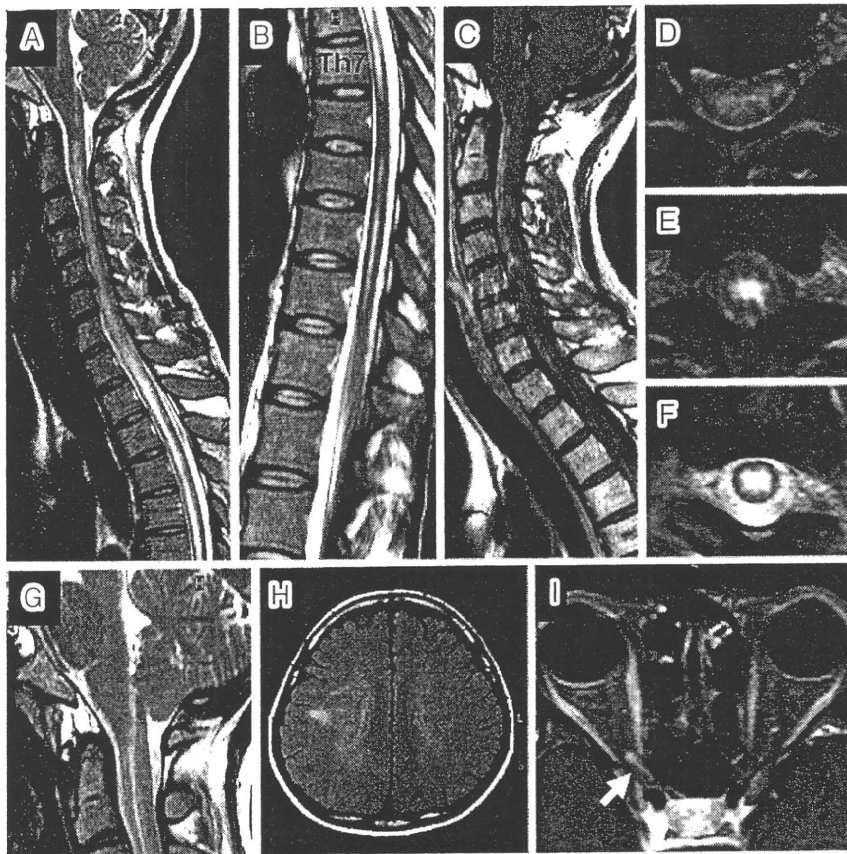


Fig. 2

A, B: Sagittal T₂-weighted spinal MRI shows a high signal intensity long cord lesion extending from the upper cervical to the lower thoracic level. (TR: 3,500ms, TE: 110ms.)

C: Post-gadolinium T₁-weighted MRI shows enhanced area in the anterior part of cervical cord. (TR: 679msec, TE: 14ms.)

D-F: Axial T₂-weighted spinal MRI shows centrally located high signal intensities within the spinal cord. C2 (D), C6 (E), and Th2 level (F). (TR: 4,889; ms, TE: 100ms.)

G: Linear faint T₂ high intensity signals were also demonstrated in the medulla oblongata. (TR: 3,500ms, TE: 110ms.)

H: Axial FLAIR brain MRI shows the subcortical white matter lesion. (TR: 6,000ms, TE: 100ms)

I: Post-gadolinium T₁-weighted MRI shows the enhanced right optic nerve lesion in the optic canal (arrow). (TR: 578msec, TE: 15ms.)

考 察

本例はSSとこれに続発するdRTAに合併したNMOの1例である。本例の脊髄病変は上部頸椎から下部胸椎レベルまでとくに長大で、抗AQP4抗体価もきわめて高いことが特徴であり、延髄中心管周囲の病変も既報例と類似した所見を示した⁵⁾。抗AQP4抗体価がNMOの脊髄病変の長さや病勢を反映するという報告があり⁶⁾、本例の疾患活動性は高いと考えられたが、NMO治療に推奨されるステロイドパルス療法と血液浄化療法、少量ステロイド薬内服による維持療法で寛解導入できた。

本例は2年前から口腔乾燥症状があり、乾燥性角結膜炎と抗SS-A/Ro抗体、抗SS-B/La抗体陽性よりSSと診断された。また低K血症と高Cl⁻性代謝性アシドーシス、腎石灰化、尿管結石の既往よりdRTAが確認された。SSではdRTAを続発することがあり、尿管管のH⁺分泌を担うH⁺/ATPaseが欠損することが免疫組織学的に証明され、さらに尿管管周囲に免疫グロブリン産生細胞の浸潤、補体、免疫複合体の沈着がみとめられるため、SSで産生される自己抗体がdRTAを惹起させる可能性が示唆されている⁷⁾。またdRTAによる低K血症はミオパチーや周期性四肢麻痺の原因にもなる⁷⁾。本例では以前に低K血症を指摘されたが精査されず、今回、dRTAを発見し適切に治療した。

SLEやSSに発症した横断性脊髄症の報告例があり、膠原病にともなう血管炎が脊髄症の原因とされているが⁸⁾⁹⁾、抗AQP4抗体の存在とNMO診断基準が確立された現在、NMOと膠原病との関連について関心が高まっている。Pittockらは⁴⁾NMOおよびNMO関連疾患とSS、SLE合併の有無、抗AQP4抗体価との関係について検討したところ、SS、SLE症例においてNMO・NMO関連疾患とされる3椎体以上の脊髄病変がないかぎり抗AQP4抗体は検出されず、抗AQP4抗体はNMO疾患特異性が高いことを示した。AQP4は主に中枢神経のアストロサイト足突起に発現するが、腎臓ではAQP1~4, 6, 7の発現が確認されAQP4は集合管で発現する。また唾液腺ではAQP5の発現がみとめられることから、本例では各AQPの共通抗原を認識する免疫細胞がその病態に関与している可能性が考えられる。

本例のようなdRTAをともなうSSとNMOの合併例の報告はまだないが、dRTAを合併する膠原病の大半がSSで、潜在性をふくめるとdRTAはSSの約30%に存在するという

報告もある¹⁰⁾。NMOを合併する膠原病ではSSの頻度が高く、NMOの疾患の位置づけを考える上で示唆に富む症例と考えられ、今後の症例の蓄積が重要である。

謝辞：抗AQP4抗体を測定していただきました東北大学神経内科高橋利幸先生に深謝します。

文 献

- 1) Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004;364:2106-2112.
- 2) Lucchinetti CF, Mandler RN, McGovern D, et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain* 2002;125:1450-1461.
- 3) Misu T, Takano R, Fujihara K, et al. Marked increase in cerebrospinal fluid glial fibrillar acidic protein in neuromyelitis optica: an astrocytic damage marker. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:575-577.
- 4) Pittock SJ, Lennon VA, de Seze J, et al. Neuromyelitis optica and non organ-specific autoimmunity. *Arch Neurol* 2008;65:78-83.
- 5) Misu T, Fujihara K, Nakashima I, et al. Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica. *Neurology* 2005;65:1479-1482.
- 6) 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.
- 7) DeFranco PE, Haragsim L, Schmitz PG, et al. Absence of vacuolar H⁺-ATPase pump in the collecting duct of a patient with hypokalemic distal renal tubular acidosis and Sjögren's syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:295-301.
- 8) Hummers LK, Krishnan C, Casciola-Rosen L, et al. Recurrent transverse myelitis associates with anti-Ro (SSA) autoantibodies. *Neurology* 2004;62:147-149.
- 9) Kovacs B, Lafferty TL, Brent LH, et al. Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: an analysis of 14 cases and review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2000;59:120-124.
- 10) Pertovaara M, Korpela M, Kouri T, et al. The occurrence of renal involvement in primary Sjögren's syndrome: a study of 78 patients. *Rheumatology* 1999;38:1113-1120.

Abstract**Neuromyelitis optica in a patient with Sjögren syndrome with distal renal tubular acidosis: A case report**

Hisashi Imbe, M.D., Hideto Nakajima, M.D., Takumi Ito, M.D. and Haruko Kitaoka, M.D.

Department of Internal Medicine, Seikeikai Hospital

We report the case of a 31-year-old woman who presented with neuromyelitis optica (NMO) associated with Sjögren syndrome and distal renal tubular acidosis. She was hospitalized because of cervical transverse myelopathy and right optic neuritis. She had been clinically diagnosed with Sjögren syndrome, with a high titer of anti-SS-A antibody (1:500) and anti-SS-B antibody (1:498). She also showed hypokalemia, metabolic acidosis, and nephrocalcinosis caused by distal renal tubular acidosis associated with Sjögren syndrome. T₂-weighted magnetic resonance imaging (MRI) revealed long lesions extending from the medulla oblongata to the lower thoracic cord. In addition, gadolinium-enhanced MRI revealed a right optic nerve lesion in the optic canal. High titer of anti-aquaporin-4 (AQP4) antibody was detected in the patient's serum (1:131,072). A combination therapy comprising steroid pulse therapy and plasmapheresis improved her clinical symptoms, and the administration of oral prednisolone (20 mg/day) was effective in preventing the recurrence of NMO. In patients with myelitis/transverse myelopathy associated with autoimmune disorders such as Sjögren syndrome, examining the titer values of anti-AQP4 antibody is indispensable in determining the appropriate therapy.

(Clin Neurol 2010;50:168-171)

Key words: neuromyelitis optica (NMO), Sjögren syndrome, distal renal tubular acidosis, anti-aquaporin-4 antibody

帯状疱疹後に不完全型 Brown-Séquard 症候群を呈した 1 例

別所 恵 中嶋 秀人* 伊藤 巧 北岡 治子

要旨：症例は 87 歳女性である。右前側胸部の帯状疱疹自覚 2 日後に右下肢脱力が出現し歩行不能になった。右側下肢の錐体路徴候と左側 T6 レベル以下の温痛覚低下をみとめたが、深部感覚障害をみとめなかった。髄液の細胞数増多と蛋白上昇、髄液と血清の水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV) 抗体価上昇をみとめた。脊髄 MRIT₂強調画像では T2 レベル胸髄右側前半部に高信号病変をみとめた。VZV による脊髄炎と考えアシクロビルとステロイドの併用治療をおこなったが、筋力の改善は乏しく残存した。本例は不完全型 Brown-Séquard 症候群を呈し、後脊髄動脈領域である脊髄後索が回避されたことから VZV による血管炎が原因である可能性が考えられた。

(臨床神経 2010;50:175-177)

Key words : Brown-Séquard 症候群, 帯状疱疹, 水痘・帯状疱疹ウイルス, 血管炎, 脊髄炎

はじめに

水痘や帯状疱疹は日常臨床においてよく遭遇する疾患であるが、脳炎や髄膜炎、脊髄炎など中枢神経合併症を生じることがある。帯状疱疹の中枢神経合併症として髄膜炎の頻度が高く、さらに脊髄炎や肉芽腫性血管炎ともなる脳梗塞も知られている¹⁾。これらの疾患では水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV) の抗原や DNA が髄液や病巣から検出されることが多いことから、帯状疱疹発症と同時に VZV が直接中枢神経にも侵襲すると考えられている²⁾。今回われわれは体幹部の帯状疱疹後に不完全型 Brown-Séquard 症候群 (一側の錐体路障害と対側の温痛覚障害) をきたした 1 例を経験したので報告するとともに、本例の不完全型 Brown-Séquard 症候群の発症機序について考察する。

症 例

症例：87 歳、女性

主訴：右下肢運動麻痺

既往歴：関節リウマチのため近医でプレドニゾン 5mg とブシラミン 200mg の投薬を受け、関節痛などの症状や炎症所見はなく疾患活動性は安定していた。

現病歴：平成 21 年 1 月右前側胸部に帯状疱疹が出現。近医より塩酸バラシクロビルの投与がされたが (3,000mg/日×7 日)、2 日後急に右下肢脱力が出現。その翌日には右下肢運動麻痺のため、つたい歩きになった。帯状疱疹は約 1 週間で軽快したが、右下肢運動麻痺が改善しないため帯状疱疹出現 12 日後に当院に入院となった。

身体所見：体温 36.8℃、身長 155cm、体重 34kg、血圧 110/72mmHg。胸腹部所見異常なく、当院入院時には帯状疱疹は改善していたが右側 T4, 5 領域に皮疹の瘢痕をみとめた。神経学的所見では意識清明で項部硬直は陰性。脳神経系に異常なし。運動系では MMT は上肢では左右とも 5。下肢では右側の腸腰筋、大腿四頭筋、ハムストリングスが 3、右側の前脛骨筋と腓腹筋が 2 に低下していた。感覚系では T6 レベル以下において左側の温痛覚低下をみとめたが、足趾振動覚は左右ともに 14 秒と正常で位置覚の障害を示さず、また一側胸部に髄節性全感覚障害もみとめなかった。深部腱反射は右下肢で亢進し、右側 Babinski 反射陽性であった。膀胱直腸障害はみとめなかった。

検査所見：一般血液検査には異常をみとめず。抗核抗体は 40 倍も各種特異自己抗体は陰性であった。髄液検査では外觀は水様透明で初圧 19 cmH₂O、細胞数 109/mm³ (単核球 87%、多形核球 13%)、蛋白 79mg/dl と細胞数と蛋白の上昇をみとめた。糖 59mg/dl で低下無く、IgG index 0.86 と高値であった。VZV 抗体価 (EIA 法) は血清 IgM 0.80 (±)、IgG 499 (+)、髄液 IgM 1.02 (±)、IgG 23.6 (+) と陽性であったが、当院入院後に採取した髄液検体をもちいた PCR 法では VZV DNA は陰性であった。脊髄 MRI では T2 レベル脊髄内に T₂ 強調画像にて 1 椎体の長さの高信号病変をみとめた。水平断では病変は胸髄右側を占めたが、脊髄後索部は回避され、ガドリニウムによる増強効果はみとめられなかった (Fig. 1)。

入院後経過：帯状疱疹と同時に、また帯状疱疹と同じレベルの脊髄症を発症したことから VZV による脊髄炎を考え、抗ウイルス薬アシクロビルの点滴投与を開始 (1,500mg/日×14 日)。またステロイド薬としてメチルプレドニゾンのパルス療法 (1g/日×3 日間) を併用し、デキサメサゾン静

*Corresponding author: 清恵会病院内科 (〒590-0024 堺市堺区向陵中町 4 丁 2-10)

清恵会病院内科

(受付日：2009 年 10 月 13 日)

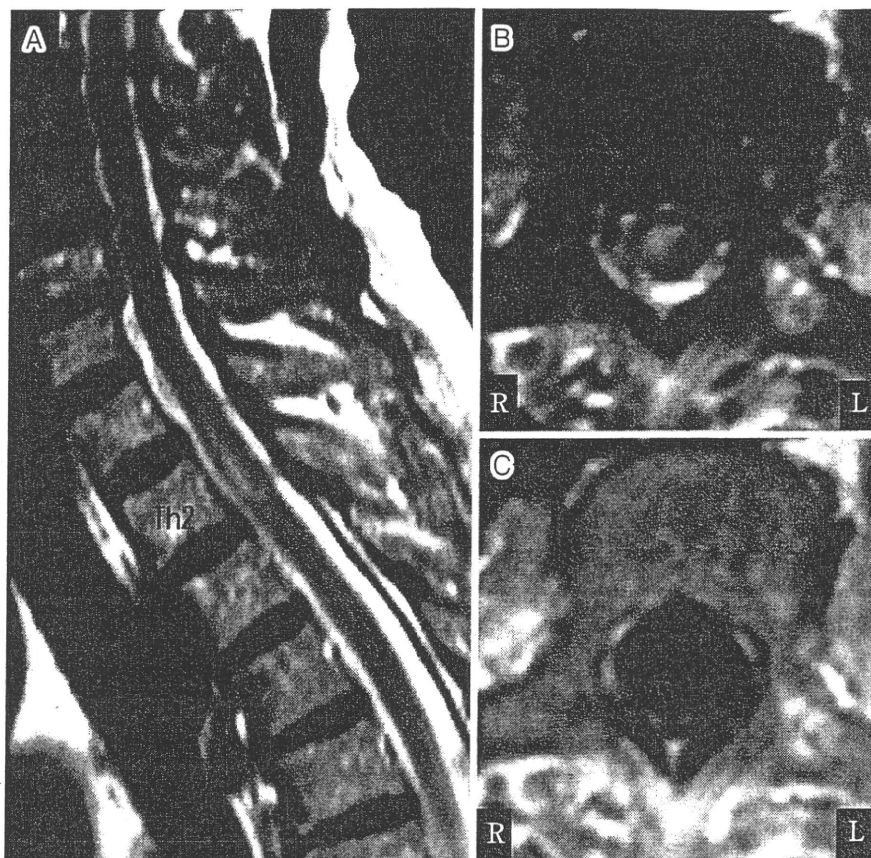


Fig. 1

A: Sagittal T₂-weighted spinal MRI shows a high signal intensity at T2 level. TR: 3500ms, TE: 110ms.
 B: Axial T₂-weighted spinal MRI shows a high-intensity lesion in the right-side of spinal cord except posterior funiculus. TR: 4,889 ms, TE: 100ms
 C: Post-gadolinium T₁-weighted MRI shows no enhanced area. TR: 679msec, TE: 14ms.

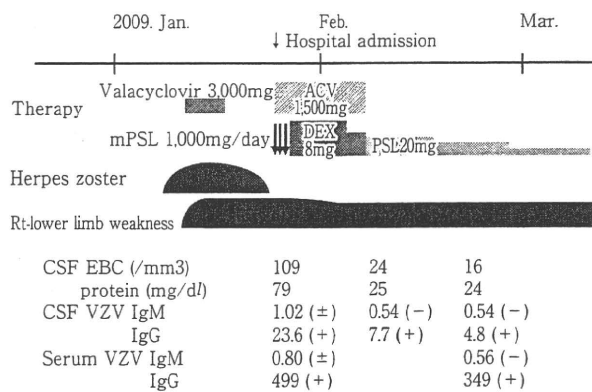


Fig. 2 Clinical course.

ACV; acyclovir, mPSL; methylprednisolone, DEX; dex-
 amethasone, PSL; prednisolone.

注(8mg/日×7日), プレドニゾロン 20mg の内服投与にて継続し漸減した。髄液所見は改善し VZV 抗体価も低下したが, 右下肢の筋力改善は乏しく固定状態となりリハビリテーション目的にて転院した (Fig. 2)。

考 察

Brown-Séquard 症候群は脊髄の一側性病変により障害レベル以下において病変側の錐体路障害による運動麻痺と脊髄後索障害による深部感覚障害, また脊髄視床路障害による対側の表在覚障害, さらに病変部位レベルにおける障害側の髄節性全感覚障害を呈するのが特徴であり, 変形性脊椎症, 椎間板ヘルニア, 脊髄腫瘍, 多発性硬化症, 血管障害, 脊髄炎が原因となる。帯状疱疹に合併する脊髄炎の報告例として Brown-Séquard 症候群, 横断性脊髄炎と様々あるが^{3)~5)}, 発症機序としては主に脊髄後根神経節で再活性化した VZV が後根から脊髄内への直接侵襲することによって脊髄炎が生じると考えられている⁶⁾。しかし本例では一側性脊髄障害を呈したが神経学的所見と脊髄画像所見から脊髄後索部, すなわち後脊髄動脈領域が病変から回避され, 不完全型 Brown-Séquard 症候群を呈していたことが特徴的であり, 脊髄病変が血管障害により生じた可能性も考えられた。解剖学的に前脊髄動脈からは中心動脈が分枝して脊髄中心部に向かって侵入しており, 胸髄レベルにおいて前脊髄動脈 1cm の長さから 2 から 6 本

の中心動脈が分枝している。1本の中心動脈は脊髓の左あるいは右のどちらか一方に侵入して一側の前方 2/3 を灌流し、1本ずつ左右交互に分布する。また上下の中心動脈間には血管の吻合がみとめられている⁷⁾。したがって中心動脈の閉塞は脊髓後索が回避された不全型 Brown-Séquard 症候群を呈するとされ、さらに前脊髓動脈閉塞とはことなると中心動脈閉塞による病変部は限局性で 1~2 髄節にとどまる⁸⁾。以上より本例の MRI で描出された病変は前脊髓動脈の支配領域において中心動脈を主とした狭い領域に一致した梗塞性病変の可能性が示唆された。またこれまで脊髓炎の原因が VZV 感染にともなう血管炎とする報告はあるが、本例のような脊髓後索が回避された不全型 Brown-Séquard 症候群を呈した VZV による脊髓炎の報告例はない。

帯状疱疹の合併症として肉芽腫性血管炎による血管障害が知られている²⁹⁾。典型的なものは眼部帯状疱疹に続発する対側片麻痺で、CT や MRI で脳梗塞の所見がみとめられ、血管造影では前・中大脳動脈の狭窄、閉塞がみとめられる。これらの症例では VZV DNA や抗原が傷害血管壁にみとめられることから、血管炎の原因はウイルスの直接侵襲と考えられている²⁾。本例では髄液中の VZV DNA は陰性であったが、髄液採取が帯状疱疹発症後 10 日以上経過していたため測定感度以下になったと考えられ、髄液細胞数増多とともに VZV 抗体価が血清、髄液とも上昇し、IgG index も高値を示したことから帯状疱疹発症時に VZV が中枢神経内に侵入し、この髄腔内に侵入した VZV が血管を直接侵襲して肉芽腫性血管炎を惹起し脊髓血管障害が生じた可能性が考えられた。

文 献

- 1) 中嶋秀人. 臓器別感染症 (脳神経系) —中枢神経感染症— 最近の話題 中枢神経系のヘルペス感染症. 化学療法の領域 2004;20:1479-1484.
- 2) Echevarría JM, Casas I, Martínez-Martín P. Infections of the nervous system caused by varicella-zoster virus: a review. Intervirology 1997;40:72-84.
- 3) Young-Barbee C, Hall DA, LoPresti JJ, et al. Brown-Séquard syndrome after herpes zoster. Neurology 2009; 72:670-671.
- 4) Gilden DH, Beinlich BR, Rubinstien EM, et al. Varicella-zoster virus myelitis: an expanding spectrum. Neurology 1994;44:1818-1823.
- 5) 向井栄一郎, 長田成幸, 岡田 久ら. Brown-Sequard 症候群を示した水痘帯状疱疹ウイルス脊髄炎の 1 例. 神経内科 2005;62:481-486.
- 6) 福武敏夫. 水痘—帯状疱疹ウイルスと神経系 水痘—帯状疱疹ウイルス脊髄炎. 神経内科 2007;66:422-430.
- 7) Turnbull IM. Microvasculature of the human spinal cord. J Neurosurg 1971;35:141-147.
- 8) 柳 努, 安藤哲朗. 前脊髓動脈症候群. 脊椎脊髄 1993;6: 21-28.
- 9) McKelvie PA, Collins S, Thyagarajan D, et al. Meningoencephalomyelitis with vasculitis due to varicella zoster virus: a case report and review of the literature. Pathology 2002;34:88-93.

Abstract

A case of incomplete Brown-Séquard syndrome after thoracic herpes zoster infection

Megumi Bessho, M.D., Hideto Nakajima, M.D., Takumi Ito, M.D. and Haruko Kitaoka, M.D.

Department of Internal Medicine, Seikeikai Hospital

We report an 87-year-old woman who presented with incomplete Brown-Séquard syndrome after reactivation of varicella-zoster virus (VZV). Two days after herpes zoster in the right side of the chest, she developed weakness of the right lower limb. Neurological examination revealed a spastic palsy in the right lower limb and left side loss of pain and temperature sense to T₆. However, vibration and position sense was not impaired in both sides. Spinal T₂-weighted MR images showed a high-intensity lesion in the right side of the spinal cord except posterior funiculus at the level of T2. Cerebrospinal fluid analysis showed 109 leukocytes/mm³, 79 mg/dl protein, negative VZV PCR, elevated titer of anti-VZV IgM and IgG, and increase of IgG index. Although she was treated with a combination of acyclovir and steroid pulse therapy, her weakness in the right lower limb was not improved. In this case, since the posterior funiculus circulated from the posterior spinal artery was not involved, the incomplete Brown-Séquard syndrome may be caused by spinal cord infarction due to VZV vasculitis of the anterior spinal artery.

(Clin Neurol 2010;50:175-177)

Key words: Brown-Séquard syndrome, herpes zoster, varicella-zoster virus, vasculitis, myelitis



特集 傍腫瘍性神経筋疾患 update

免疫介在性ニューロミオトニア (Isaacs症候群)

Immune-mediated Neuromyotonia (Isaacs' Syndrome)
— Clinical Aspects and Pathomechanism

有村公良* 渡邊修*

Kimiyoshi Arimura*, Osamu Watanabe*

Abstract

Neuromyotonia occurs due to several causes such as hereditary, immune-mediated and degenerative neurological disorders. Isaacs' syndrome (immune-mediated neuromyotonia) is an antibody-mediated potassium channel disorder (channelopathy). Clinical symptoms of Isaacs' syndrome are characterized by muscle cramp, slow relaxation following muscle contraction (pseudomyotonia), and hyperhidrosis; these symptoms are due to hyperexcitability of the peripheral nerve, including autonomic nerve. These symptoms are relieved by the administration of Na channel blocker and immunotherapy. Recent studies show that this disease is not infrequently associated with neoplasm, especially thymoma. The target channel proteins of the antigens are voltage-gated potassium channels (VGKCs), specifically dendrotoxin-sensitive fast potassium channels. The suppression of voltage-gated outward K^+ current by antibodies induces the hyperexcitability of the peripheral nerve. The findings of patch clamp studies show that antibodies may not directly block the kinetics of VGKCs, but may decrease channel density. From the electrophysiologic, pharmacologic and immunologic view points, the site of origin of spontaneous discharges is located principally in the distal portion of the motor nerve and/or within the terminal arborization.

Anti-VGKC antibodies were also found to be positive in patients with Morvan's syndrome, limbic encephalitis and temporal epilepsy. Thus, an increasing number of immune-mediated neurological disorders with anti-VGKC antibodies are being identified. However, except in Morvan's syndrome, it is rare to find symptoms pertaining to involvement of both the peripheral and central nervous system in the same patient with anti-VGKC antibodies. The differences in the pathomechanism of Isaacs' syndrome and limbic encephalitis are still unclear.

Key words : neuromyotonia, Isaacs syndrome, voltage-gated potassium channel, antibody, Morvan syndrome, limbic encephalitis, pathomechanism

はじめに

ニューロミオトニア (neuromyotonia) とは全身性の末梢神経の過剰興奮 (peripheral nerve hyperexcitability : PNH) により, 自発性かつ持続性に筋活動の亢進をきたす疾患群と定義される^{1,2)}。Neuromyotonia は先天性と後天性に分類され, さらに後天性は免疫介在性と非介在性に分けられる (Table 1)。免疫介在性 neur-

omyotonia は Isaacs 症候群とも呼ばれ, 1991 年 Sinha ら³⁾ により神経筋接合部以外の後天性のチャンネル病として, Isaacs 症候群における電位依存性 K^+ チャンネル (voltage gated potassium channel : VGKC) に対する自己抗体の存在が初めて同定され注目された。その後しばらくは, 抗 VGKC 抗体による PNH の病態解明, 治療法の検討が行われてきた^{4,5)}。2001 年 Linguori ら⁶⁾ は, 末梢神経症状が主体である neuromyotonia のほかに, 幻覚・不眠などの中枢神経症状および頻脈・発汗過多などの自律

* 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経病学 [〒890-8520 鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1] Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, 8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima 890-8544, Japan

Table 1 ニューロミオトニアの分類

原因	疾患
先天性	episodic ataxia type 1, hereditary neuropathy の一部
後天性	
免疫介在性	
抗 VGKC 関連	Isaacs 症候群, Morvan 症候群, Cramp-fasciculation 症候群
傍腫瘍性(抗 VGKC 抗体関連を含む)	Thymoma, small-cell lung carcinoma, lymphoma など
他の自己免疫性疾患との関連	Myasthenia gravis, Guillain-Barré 症候群, chronic inflammatory demyelinating neuroradiculopathy, penicillamine-induced など
免疫非介在性	Motor neuron disease, 中毒性: gold, oxaliplatin, timber rattle snake venom など

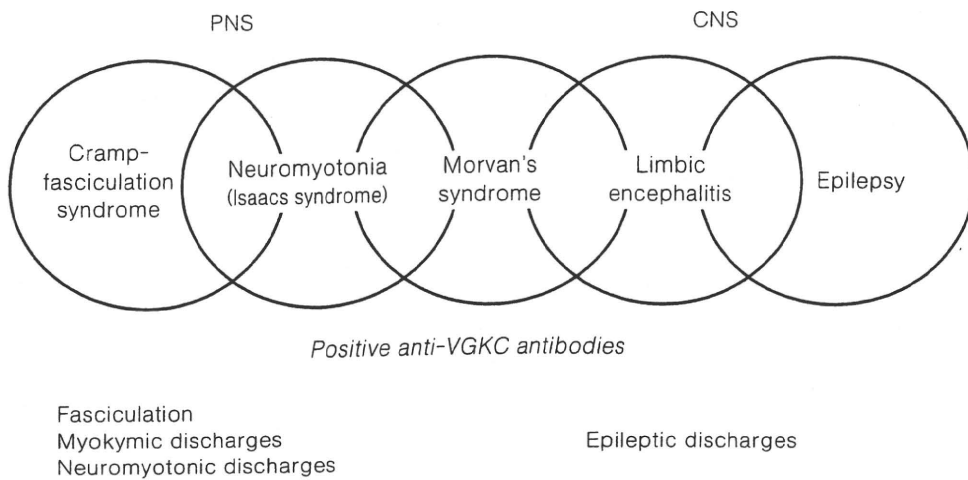


Fig. 1 抗 VGKC 抗体関連神経疾患

神経症状を呈し、従来 Morvan 症候群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初めて報告し、抗 VGKC 抗体の中樞神経疾患への関与が目された。さらに neuromyotonia などの末梢神経症状を伴わず、中樞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⁷⁾、ここに抗 VGKC 抗体関連神経疾患という概念が確立した。現在でも抗 VGKC 抗体関連神経疾患の概念は広がっており、側頭葉てんかんの一部にも抗 VGKC 抗体が関与することが明らかになってきている⁸⁾ (Fig. 1)。このように抗 VGKC 抗体が末梢性、中樞性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樞のみの症状を呈するのか、また VGKC の障害機序が末梢、中樞で同一なのかなど不明な点も少なくない。本稿では Isaacs 症候群を中心として、現在の抗 VGKC 関連神経疾患の概念、問題点について述べる。

I. Myokymia と neuromyotonia

Myokymia と neuromyotonia はいずれも PNH により起こる不随意運動であるが、本邦ではしばしばその区別が不明確である。Myokymia は持続性の筋の波打つような動きを示す臨床症状であり、筋電図上は myokymic discharge を伴う。この myokymic discharge は単一の motor unit potential (MUP) が 5~150 Hz でバースト状に反復発火したもので、ランダムに MUP が発火する fasciculation potential とは異なる (Fig. 2 A)。この myokymia は末梢運動神経に過剰興奮を起こす起源 (ectopic generator) ができ得るさまざまな疾患 (脱髄、運動ニューロン病、毒素、虚血など) でみられ、局所性と全身性のものがある。

Neuromyotonia とはその言葉どおり神経由来のミオトニア様症状を示し、通常は全身性のものを指す。臨床的にはミオトニアと同様に収縮後の弛緩障害 (grip myotonia など) として現れるが、筋叩打によるミオトニ

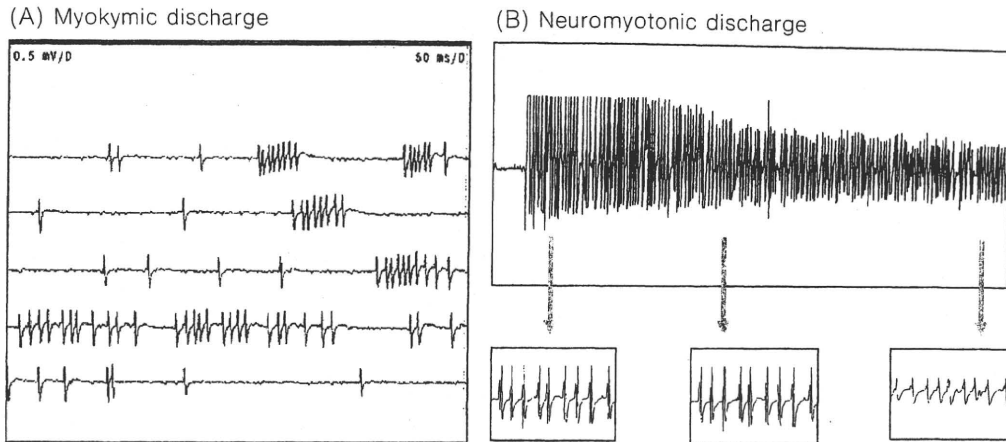


Fig. 2 Isaacs 症候群の筋電図所見

ア (perussion myotonia) はみられず, pseudomyotonia とも表現される。筋電図では neuromyotonic discharge のみがみられるのではなく, myokymic discharge も頻繁にみられる。Neuromyotonic discharge は myokymic discharge よりもより高頻度の発火が起こり, かつ持続も長い (Fig. 2 B)。Newsom-Davis ら⁴⁾はこの neuromyotonia を伴う症例の中に免疫介在性の疾患が存在することを初めて明らかにし, 注目された。現在は neuromyotonia とは全身性の PNH とほぼ等しく用いられ, 疾患名として neuromyotonia が用いられているが, 先に述べたように PNH による症状は myokymia, neuromyotonia および fasciculation とさまざまなものを含んでいることを認識すべきである⁹⁾。

II. 後天性ニューロミオトニア (Isaacs 症候群)

1. 疫学

全国レベルでの疫学の報告はない。Hart ら¹⁾の報告では, 男性に若干多く (1.8~2.6: 1), 平均発症年齢が 45~50 歳であるものの, 小児から高齢者まで広く分布している。診断確定までの期間は 3~4 年と, 診断までは時間を要している (Table 2)。われわれの本邦における最近の VGKC 陽性症例のまとめでは, 男女比は約 2: 1 と男性に多く, 平均年齢 (発症年齢ではない) は 53.4 歳であり, ほぼ Hart らの報告と近似している (Table 3)。

2. 臨床症状

1961 年 Isaacs は “A syndrome of continuous muscle-fibre activity” というタイトルで, 末梢神経由来の異常放電を伴い持続性の筋収縮をきたす症例の詳細な報告を行った。その中で, 異常放電は神経ブロックや全

Table 2 海外における neuromyotonia の臨床所見 (文献 1 より抜粋)

臨床症状	筋電図所見あり (n=42) (%)	筋電図所見あり (n=18) (%)
疫学		
性差 (男:女)	1.8: 1	2.6: 1
発症年齢 (歳)	45.8	47.7
臨床症状		
Muscle twitching	42 (100)	17 (94)
Muscle cramps	37 (88)	18 (100)
Muscle stiffness	29 (69)	13 (72)
Hyperhidrosis	23 (55)	6 (33)
Muscle weakness	15 (36)	5 (28)
Pseudomyotonia	15 (36)	4 (22)
Sensory symptoms	14 (33)	7 (39)
CNS symptoms	12 (29)	4 (22)
Muscle hypertrophy	9 (21)	4 (22)
Exercise triggered	34 (81)	13 (72)
Neuropathy	11 (26)	1 (6)
抗 VGKC 抗体の陽性率	15/39 (38)	5/18 (28)

身麻痺では消失せず, 神経筋伝達ブロックで消失することを明らかにしている。それ以来, Isaacs 症候群とも呼ばれている。Isaacs 症候群は後天性 Neuromyotonia 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 PNH を特徴とし, 次のような症状を呈する。

1) 運動症状

定義上必発であり, 臨床的には全身性に筋の不随意運動 (twitching), 筋痙攣, 筋硬直のいずれかが認められる¹⁻⁵⁾ (Table 2, 3)。筋の不随意運動は myokymia や fasciculation であり, 持続性に筋収縮が起こると有痛性の筋痙攣や筋硬直となる。通常は四肢にみられるが, 躯幹筋や顔面, 舌にみられることもある²⁾。これらの筋症状

Table 3 本邦における抗 VGKC 抗体陽性 Isaacs 症候群 30 例のまとめ

〔疫学〕	
男：女	2：1
診断時平均年齢	53.4 歳 (25～85 歳)
〔臨床所見〕	
Motor symptoms (cramp, stiffness, neuromyotonia)	30/30
Involuntary movements	15/19 (fasciculation 9, myokymia 6)
Sensory symptoms	16/24 (dysesthesia 8, pain 7, vibration ↓ 6)
Autonomic symptoms	7/24 (hyperhidrosis 5, diarrhea 2, CRP 2, hyperthermia 1)
Abnormal EMG findings	10/15 (myokymic dis. 6, fasciculation pot. 6)
Antibodies	9 (ANA 7, Hu 1, GAD 1)
Autoimmune	4 (MG 1, hyperthyroidism 2, hypothyroidism 1, pure red cell aplasia 1)
Neoplasm	5 (thymoma 3, adenocarcinoma 1, lung CA susp 1)

は運動負荷、虚血、寒冷で増強する。診察時には、繰り返す把握運動後に grip myotonia がみられるが、percussion myotonia のない pseudomyotonia が認められることがある。持続性の筋痙攣・硬直は筋肥大 hypertrophy を起こすことがあり、治療で肥大は減少する。また筋痙攣・硬直が強い場合は、その筋では筋力低下がみられる。

2) 自律神経症状

発汗過多を中心とした自律神経症状は 30～50% の症例でみられる¹⁾。その機序として、持続性の筋収縮による熱産生が原因とする考えがある。しかし、筋痙攣を伴わず冷感を伴う異常な発汗のみを呈し、抗 VGKC 抗体が陽性であった症例報告¹⁰⁾や、排尿障害、腹部症状などを伴った症例の報告もあり¹¹⁾、症状の起源が末梢性か中枢性かは不明であるが、自律神経系の直接の症状であると考えられる。自験例では典型的 Isaacs 症状のほかに原因不明の高体温があり、それが免疫療法後に正常化した症例も経験している (2009 年神経学会九州地方会報告)。

3) 感覚症状

感覚症状としては、末梢神経障害を伴う症例以外では異常感覚や痛みなどが主体で、約 30～50% にみられる¹⁾ (Table 2)。この感覚神経の過剰興奮症状については記載も少なく、あまり注目されてはいない。本邦の抗 VGKC 陽性例のまとめでは、半数以上の症例で異常感覚や痛みを伴っている (Table 3)。この中で注目すべきは、激しい痛みと皮膚の色調変化を主訴とする症例 2 例が含まれている。いずれの症例も当初は筋痙攣、筋硬直などの運動症状は伴わずに、上記の感覚症状、自律神経症状を伴っていたため、当初は complex regional pain syndrome と診断されている。これらの症例では経過とともに運動症状が明らかとなり、筋電図所見および抗 VGKC 抗体陽性から Isaacs 症候群と診断されている。

4) 中枢神経症状

Hart ら¹⁾によると、約 1/4 の症例で中枢神経症状が認められている。一方、中枢神経症状を伴う neuromyotonia は Morvan 症候群 (Morvan's syndrome, Morvan's 'fibrillary chorea') として知られている。Morvan 症候群は、①PNH 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大脳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みられる。2001 年 Linguori ら⁶⁾は Morvan 症候群の 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。本症でみられる PNH は Isaacs 症候群と同じ病態・起源と考えられる。もう 1 つの Morvan 症候群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も Isaacs 症候でもみられるが、Morvan 症候群における自律神経症状の起源としては、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⁶⁾。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が示唆されている¹²⁾。これらの症状の特徴から、Morvan 症候群では皮質よりも 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。

5) Cramp-fasciculation syndrome

1991 年 Tahmoush ら¹³⁾は主に下肢の筋痙攣、筋痛、筋硬直を主訴とし、神経伝導検査で M 波に引き続く 'electrical potential' がみられ、nerve block では消失しないが curare block で消失する症例を cramp-fasciculation syndrome として報告した。その後、この cramp-fasci-

Table 4 後天性 neuromyotonia の臨床症状と筋電図所見

疾患	臨床症状	筋電図所見
Cramp-fasciculation 症候群 Isaacs 症候群	特に下肢の筋痙攣, 筋硬直, fasciculation 全身性の筋痙攣, 筋硬直, myokymia, pseudomyotonia, 発汗過多, 異常感覚	Fasciculation, 下肢の神経の SIRD Fasciculation, SIRD, myomic discharge, neuromyotonic discharge, 安静時 MUP の持続性発火
Morvan 症候群	Isaacs 症候群と同様の症状+幻覚, 不眠, 精神症状	Isaacs 症候群と同様

(略語) SIRD : stimulus induced repetitive discharges, MUP : motor unit potential

culation syndrome の症例の中に抗 VGKC 抗体陽性の症例が多くみられ, Isaacs 症候群と同じ範疇の疾患とみられている¹⁴⁾。Table 4 にその相違点をまとめた。

3. 診断

1) 抗 VGKC (voltage-gated potassium channel) 抗体

血漿交換療法で臨床的, 筋電図学的に改善がみられた Isaacs 症候群患者の IgG をマウスへ受動免疫し, その横隔膜神経-筋標本で d-tubocurarine に対する抵抗が増加していることから, 抗体依存性に神経筋接合部でアセチルコリンの放出量が增大していること明らかとなった。この現象は神経終末で K チャネルが減少し, 過剰興奮性が起こることによると考えられ, 抗 VGKC 抗体の存在が推定された³⁾。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¹⁵⁾。VGKC は, 末梢神経系では有髄線維の終末および paranode に高発現している。この α DTX は Kv1.x (Shakertype) の VGKC の選択的ブロッカーであり, Kv1.x ファミリーの中でも Kv1.1, 1.2, 1.6 にのみ親和性がある。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^+ を透過するイオンチャネルを形成している。 α サブユニットは細胞膜表面にあり, 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* にトランスフェクトし, VGKC を一過性に発現させると患者 IgG が結合する¹⁶⁾。

抗 VGKC 抗体の測定は, 通常, VGKC の選択的リガンドである 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)。先に述べたように 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。この方法では, Isaacs 症候群が疑われる患者

の 35% にしか陽性が認められない¹¹⁾。しかし *Xenopus oocytes* に相補的 RNA をトランスフェクトし, 一時的に Kv1.1, 1.2, 1.6 のチャネルを発現させて行う免疫組織学的手法では, いずれかの VGKC サブタイプに陽性を示す率が 85% 以上と, より高い感度を有することが報告されている¹⁶⁾。しかし免疫沈降の感度が低いことは知られているものの, その定量性のため, 現在でもより一般的に用いられている。

2) 筋電図検査

筋電図では症状のある筋で, doublet, triplet, multiplet などの myokymic discharge, fasciculation potential, neuromyotonic discharge などを認める。神経伝導検査では, M 波や F 波に引き続く反復放電 (stimulus induced repetitive discharge : SIRD) がみられることがある。これらの筋電図所見は全例でみられるわけではなく, 診断に必須ではないが, 筋電図異常があれば抗 VGKC 抗体の陽性率は高くなる¹¹⁾ (Table 2)。

3) 他の免疫介在性神経疾患の合併

Isaacs 症候群では他の自己免疫疾患の合併が約 40% の症例でみられ, 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^{11, 17)}。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¹⁷⁾。神経疾患以外にも全身性強皮症, 皮膚筋炎, 全身性エリトマトーデス, 橋本病などの合併の報告がある。

4. 障害部位と障害機序

1) 障害部位

運動症状が神経ブロックでは消失せず, 局所的なクラレブロックで消失することから, 筋内の軸索分枝以降, 特に血液神経関門がない神経終末が主な障害部位と考えられている^{4, 5)}。Arimura ら¹⁸⁾ は, Isaacs 症候群 2 症

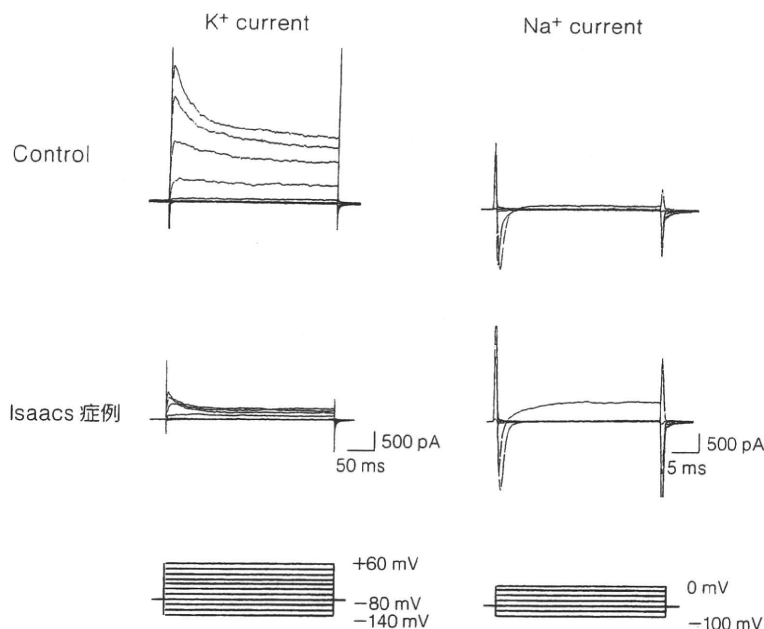


Fig. 3 Isaacs 患者 IgG による K⁺ 電流の抑制
NB-1 細胞に患者 IgG を添加し、3 日後の patch-clamp 所見

例での macro EMG を用いた検討で、臨床神経生理学的に myokymic discharge などの自発放電の起源が軸索分枝より遠位部であることを明らかにした。一方、SIRD が F 波の後にのみみられ、1% リドカインを用いた硬膜外ブロックで消失し、臨床的にも血漿交換療法で改善を認め、抗 VGKC 抗体が陽性の症例もあり、血液神経関門の脆弱な神経根部も障害部位となることが示された¹⁹⁾。一方、近年開発された threshold tracking 法を用いた運動神経本幹の興奮性の検査では、一定の VGKC の機能異常を示してはいない²⁰⁾。運動神経本幹は血液神経関門があり、抗体のアクセスが困難であるからと考えられる。

2) 障害機序

重症筋無力症での抗体による ACh 受容体に対する障害機序では、補体介在性のチャンネル蛋白の障害、チャンネル機能そのものに対する抑制、IgG の divalent Fab による 2 個の ACh 受容体への架橋形成 (cross-linking) によるチャンネル蛋白の崩壊速度の上昇によるチャンネル密度の減少などが報告されている²¹⁾。抗 VGKC 抗体による VGKC の障害機序について、われわれは patch-clamp 法を用いた検討で明らかにした。まず抗 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^{22,23)}(Fig. 3)。抗体のチャンネル機能自体への直接の影響は、PC12 細胞への抗体の直接灌流では K⁺ 電流に変化がなく、また NB-1 細胞の VGKC におけるチャンネル活性化・不活性化曲線に影響はなく、かつ単一のチャンネル電流の大きさにも変化を及ぼさない²³⁾。これらのことから、

K⁺ 電流の減少はチャンネル機能を直接ブロックするのではなく、チャンネル密度の減少による net での K⁺ 電流の低下によることが明らかになった。そこで、先の重症筋無力症での抗体による ACh 受容体の障害機序を参考に、IgG の divalent Fab による 2 個の VGKC への cross-linking によるチャンネル密度の減少の可能性について、IgG の Fab, F(ab)₂, Fc 分画に分けて、K⁺ 電流への影響を patch-clamp 法で検討した (Fig. 4)。その結果 F(ab)₂ 分画のみで K⁺ 電流の減少がみられ、cross-linking によるチャンネル蛋白の障害が最も考えられる結果となった²⁴⁾(Fig. 4, 5)。しかし、ここで注意を要するのは、チャンネルの密度の減少は必ずしも VGKC そのものに対する直接作用である必然性はない。さらに、Na⁺ チャンネルにおける ankyrin G のように、VGKC の局在やチャンネル機能へ間接的に影響を及ぼす蛋白に対し抗体が作用しても、同様の結果が得られる可能性がある (Fig. 5)。実際、ごく最近の知見ではそのような結果も得られつつある。

5. 治療

治療は対症療法と免疫療法に分けられるが、Isaacs 症候群の治療に関しては症例報告がほとんどであり、また症例数も少ないためプラセボを対照とした二重盲検の臨床試験はなく、エビデンスレベルは低い (Class IV evidence)²⁵⁾。

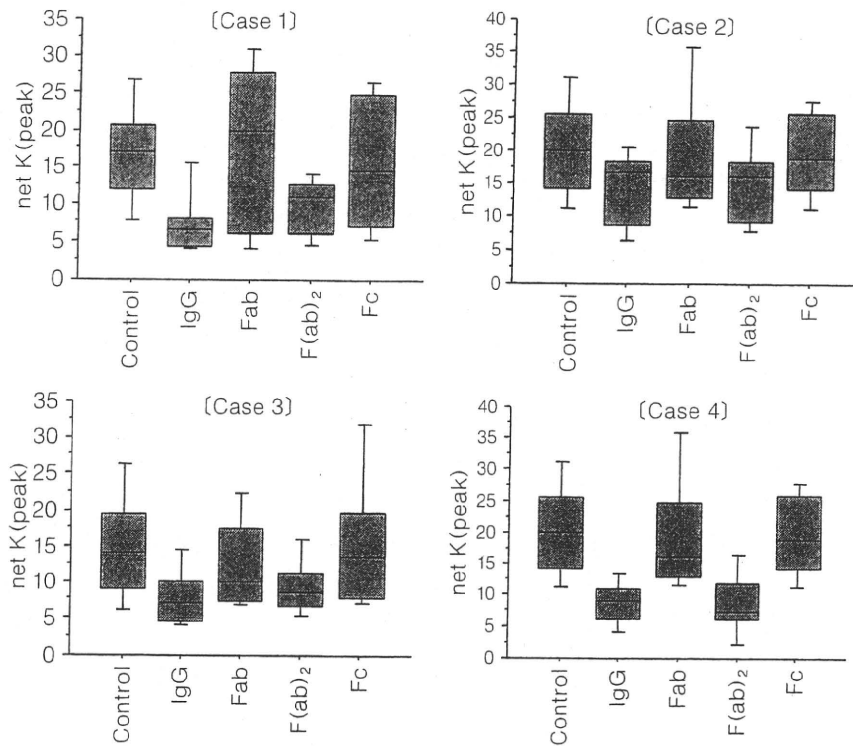


Fig. 4 Isaacs 患者の IgG 各分画が patch-clamp 法で NB-1 細胞の K⁺ 電流に及ぼす影響 (文献 24 より)

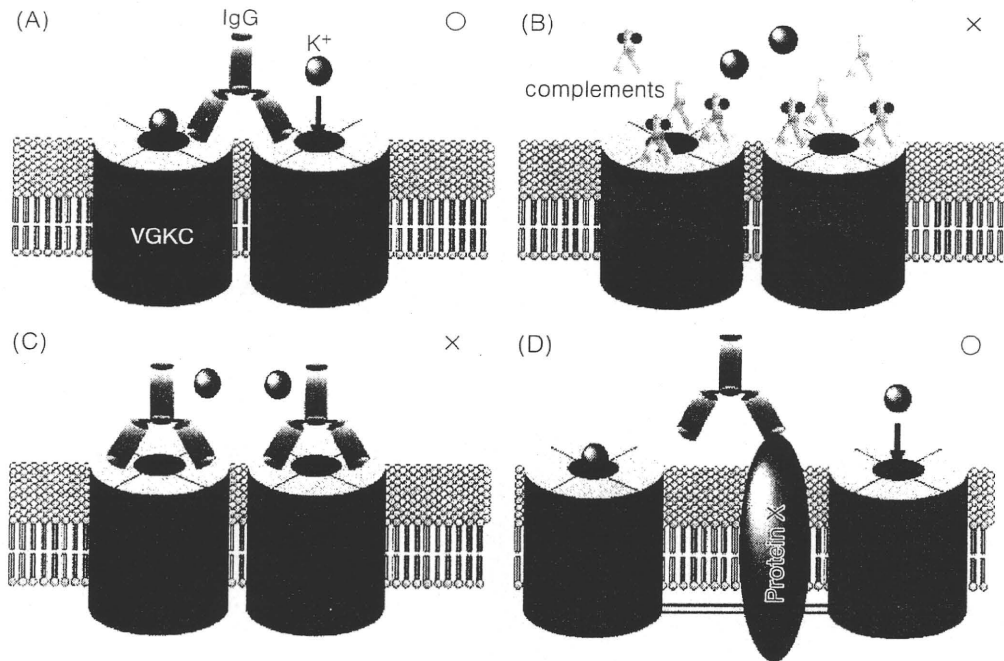


Fig. 5 VGKC の障害モデル

A: Cross-linking によるチャネル蛋白の崩壊亢進, B: 補体依存性障害, C: チャネル機能のブロック, D: チャネル関連蛋白障害によるチャネル密度低下・機能障害

1) 対症療法

通常は carbamazepine, phenytoin, lamotrigine, valproate などの抗てんかん薬が用いられ、有効との報告が多い²⁴⁾。これらの薬剤は中枢神経の Na⁺ チャネルの阻害作用を有するが、末梢神経の Na⁺ チャネルも抑制することで、結果的に末梢神経系の興奮性を抑制すると考えられている。最近主に中枢神経系の Ca⁺⁺ チャネルに結合し、GABA 系に効果を有する gabapentin が有効である症例が報告されているが、これも Na⁺ チャネルの抑制作用によると考えられている²⁶⁾。

2) 免疫療法

抗 VGKC 抗体陽性例では、血漿交換で症状の改善とともに筋電図上の myokymic discharge の減少が報告されており⁴⁾、また抗 VGKC 抗体の抗体価の低下も報告されている¹⁵⁾。本邦では血漿吸着療法が行われ有効との報告が多い。しかし、症状の改善は一過性であり、抗てんかん薬などの対症療法の併用が必要である。IVIG 療法は有効との報告と無効との報告の両方がある。IVIG が無効でも血漿交換が有効なこともある。Prednisolon 単独での効果は明らかではないが、血漿交換や IVIG 療法の後療法として用いるとの報告はある。しかし長期効果は不明である。

III. 抗 VGKC 抗体関連症候群

Morvan 症候群で抗 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、特に辺縁系症状との関連が注目されていた。2004 年、Vincent ら⁷⁾ は、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、ヘルペス脳炎など他の感染性脳炎が否定される症例で、高力価の抗 VGKC 抗体が認められる非ヘルペス性辺縁系脳炎を報告した。詳細は別の総説に譲るが、この疾患の重要性は免疫療法に反応し、抗体価の低下とともに臨床症状の改善がみられる点で、以後全世界的に類似症例の報告が相次いでいる。

最近、Tan ら²⁷⁾ 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 抗体陽性例の存在を報告している。興味あることに、その臨床診断には自己免疫性脳炎だけでなく、Creutzfeldt-Jakob 病やより重症の脳炎症状を呈するもの、精神疾患の診断のものもあり、臨床症状の広がりを感じさせている²⁷⁾。さらに、従来から側頭葉てんかんと抗 VGKC 抗体との関連が予想されていたが、成人発症の内側側頭葉てんかんの原因として、抗 VGKC 抗体の関与が指摘されている⁸⁾。

IV. 抗 VGKC 関連症候群の病態に関する問題点

Isaacs 症候群、非ヘルペス性辺縁系脳炎および Morvan 症候群に共通して抗 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から、これらの疾患の病態に抗 VGKC 抗体が関与していることは明らかである。ここで問題となるのは、なぜ Isaacs 症候群では中枢神経症状がほとんどなく、一方非ヘルペス性辺縁系脳炎では末梢神経症状が乏しいかということである。これまでいくつかの仮説があるが、いまだ解決はしていない。

1. 抗原としての異なる VGKC サブタイプが関与?

Kleopa ら²⁸⁾ 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, 非ヘルペス性辺縁系脳炎 5) の血清を組織免疫染色と、Kv1.1, 1.2, 1.6 をそれぞれ過剰発現させた HeLa 細胞を用いて免疫染色で検討した。その結果、Kv1.1 が過剰発現している海馬で強い染色性がみられたのは非ヘルペス性辺縁系脳炎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、Isaacs 症候群患者血清は 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。Morvan 症候群患者血清は 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 のサブユニットの違いが、異なる症状を示すと考えている。

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、先に述べたとおりで、K⁺ 電流の減少は VGKC 密度の減少による。一方、同じ方法で抗 VGKC 抗体強陽性の非ヘルペス性辺縁系脳炎患者血清を用いて検討したところ、6 例すべてで K⁺ 電流の抑制がみられなかった (未発表データ)。用いた細胞は Kv1.1 と Kv1.2 の両者を有しており、Isaacs 症候群と非ヘルペス性辺縁系脳炎ではチャネル障害の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²⁹⁾ 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 infiltration が認められている。これらの所見は非ヘルペス性辺縁系脳炎では Isaacs 症候群の場合と異なり、細胞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. 血液脳関門の関与?

非ヘルペス性辺縁系脳炎では抗体は髄外で産生され、血液脳関門を通して髄内へと移行しており、血液脳関門の機能不全が存在することが報告されている^{7,30)}。血液脳関門の脆弱な海馬、脳室周囲、視床下部はより抗体にさらされる可能性が高く、このため海馬の症状である行動の変容、不眠などや視床下部病変による自律神経症状としての発汗過多、頻脈などの頻度が高いものと考えられる。興味あることに、本邦からの報告である Sekiguchi ら³¹⁾ および Takahashi ら³²⁾ の症例は同一症例でありながら、当初非ヘルペス性辺縁系脳炎の臨床症状を示し、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、彼らは血液脳関門の機能の変化、あるいは抗体が認識する VGKC のサブタイプの変化を想定している。

4. VGKC 関連蛋白の違い?

ごく最近、抗 VGKC 抗体の抗原として VGKC 関連蛋白の可能性が急浮上している。まだ論文としての発表はないが、これが Isaacs 症候群と非ヘルペス性辺縁系脳炎の発症機序の相違に決定的な役割を果たしている可能性がある。この意味では新たな抗体のアッセイ系の確立が必要である。

おわりに

Isaacs 症候群について述べてきたが、抗 VGKC 抗体関連疾患の広がりとともに、抗体が認識する抗原の広がりなど、まったくこれまで予想できないような展開が起ころうとしている。それでも、最終的には VGKC 機能総和の低下による過剰興奮性が抗体によって起こることということは共通しており、治療可能な疾患であることに臨床的な重要性がある。

文献

- Hart IK, Maddison P, Newsom-Davis J, Vincent A, Mills KR: Phenotypic variants of autoimmune peripheral nerve hyperexcitability. *Brain* 125: 1887-1895, 2002
- Maddison P: Neuromyotonia. *Clin Neurophysiol* 117: 2118-2127, 2006
- Sinha S, Newsom-Davis J, Mills K, Byrne N, Lang B, et al: Autoimmune aetiology for acquired neuromyotonia (Isaacs' syndrome). *Lancet* 338: 75-77, 1991
- Newsom-Davis J, Mills KR: Immunological associations of acquired neuromyotonia (Isaacs' syndrome). Report of five cases and literature review. *Brain* 116: 453-469, 1993
- Arimura K, Sonoda Y, Watanabe O, Nagado T, Kurono A, et al: Isaacs' syndrome as a potassium channelopathy of the nerve. *Muscle Nerve Suppl* 11: S55-S58, 2002
- Liguori R, Vincent A, Clover L, Avoni P, Plazzi G, 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
- Vincent A, Buckley C, Schott JM, Baker I, Dewar BK, et al: potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 127: 701-712, 2004
- Soeder BM, Gleissner U, Urbach H, Clusmann H, Elger CE, et al: Causes, presentation and outcome of lesional adult onset mediotemporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80: 894-899, 2009
- Gutmann L, Gutmann L: Myokymia and neuromyotonia 2004. *J Neurol* 251: 138-142, 2004
- Gómez-Choco MJ, Valls-Solé J, Grau JM, Graus F: Episodic hyperhidrosis as the only clinical manifestation of neuromyotonia. *Neurology* 65: 1331-1332, 2005
- Halbach M, Hömberg V, Freund HJ: Neuromuscular, autonomic and central cholinergic hyperactivity associated with thymoma and acetylcholine receptor-binding antibody. *J Neurol* 234: 433-436, 1987
- Josephs KA, Silber MH, Fealey RD, Nippoldt TB, Auger RG, et al: Neurophysiologic studies in Morvan syndrome. *J Clin Neurophysiol* 21: 440-445, 2004
- Tahmouh AJ, Alonso RJ, Tahmouh GP, Heiman-Patterson TD: Cramp-fasciculation syndrome: a treatable hyperexcitable peripheral nerve disorder. *Neurology* 41: 1021-1024, 1991
- Newsom-Davis J, Buckley C, Clover L, Hart I, Maddison P, et al: Autoimmune disorders of neuronal potassium channels. *Ann N Y Acad Sci* 998: 202-10, 2003
- Shillito P, Molenaar PC, Vincent A, Leys K, Zheng W, et al: Acquired neuromyotonia: evidence for autoantibodies directed against K⁺ channels of peripheral nerves. *Ann Neurol* 38: 714-722, 1995
- Hart IK, Waters C, Vincent A, Newland C, Beeson D, et al: Autoantibodies detected to expressed K⁺ channels are implicated in neuromyotonia. *Ann Neurol* 41: 238-46, 1997
- Vernino S: Autoimmune and paraneoplastic channelopathies. *Neurotherapeutics* 4: 305-14, 2007
- Arimura K, Arimura Y, Ng A, Uehara A, Nakae M, et al: The origin of spontaneous discharges in acquired

- neuromyotonia. A Macro EMG study. *Clin Neurophysiol* **116**: 1835-1839, 2005
- 19) Tanosaki M, Baba M, Miura H, Matsunaga M, Arimura K: Reversible F-wave hyperexcitability associated with antibodies to potassium channels in Isaacs' syndrome. *Eur J Neurol* **6**: 95-98, 1999
 - 20) Kiernan MC, Hart IK, Bostock H: Excitability properties of motor axons in patients with spontaneous motor unit activity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **70**: 56-64, 2001
 - 21) Drachman DB, Angus CW, Adams RN, Michelson JD, Hoffman GJ: Myasthenic antibodies cross-link acetylcholine receptors to accelerate degradation. *N Engl J Med* **298**: 1116-1122, 1978
 - 22) Sonoda Y, Arimura K, Kurono A, Suehara M, Kameyama M, et al: Serum of Isaacs' syndrome suppresses potassium channels in PC-12 cell lines. *Muscle Nerve* **19**: 1439-1446, 1996
 - 23) Nagado T, Arimura K, Sonoda Y, Kurono A, Horikiri Y, et al: Potassium current suppression in patients with peripheral nerve hyperexcitability. *Brain* **122**: 2057-2066, 1999
 - 24) Tomimitsu H, Arimura K, Nagado T, Watanabe O, Otsuka R, et al: Mechanism of action of voltage-gated K⁺ channel antibodies in acquired neuromyotonia. *Ann Neurol* **56**: 440-4, 2004
 - 25) Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Hart IK, et al: Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* **13**: 691-699, 2006
 - 26) Dhand UK: Isaacs' syndrome: clinical and electrophysiological response to gabapentin. *Muscle Nerve* **34**: 646-650, 2006
 - 27) Tan KM, Lennon VA, Klein CJ, Boeve BF, Pittock SJ: Clinical spectrum of voltage-gated potassium channel autoimmunity. *Neurology* **70**: 1883-1890, 2008
 - 28) Kleopa KA, Elman LB, Lang B, Vincent A, Scherer SS: Neuromyotonia and limbic encephalitis sera target mature Shaker-type K⁺ channels: subunit specificity correlates with clinical manifestations. *Brain* **129**: 1570-1584, 2006
 - 29) Park DC, Murman DL, Perry KD, Bruch LA: An autopsy case of limbic encephalitis with voltage-gated potassium channel antibodies. *Eur J Neurol* **14**: e5-e6, 2007
 - 30) Jarius S, Hoffmann L, Clover L, Vincent A, Voltz R: CSF findings in patients with voltage gated potassium channel antibody associated limbic encephalitis. *J Neurol Sci* **268**: 74-77, 2008
 - 31) Sekiguchi Y, Takahashi H, Mori M, Ito S, Shimada H, et al: Potassium channel antibody-associated encephalitis with hypothalamic lesions and intestinal pseudo-obstruction. *J Neurol Sci* **269**: 176-179, 2008
 - 32) Takahashi H, Mori M, Sekiguchi Y, Misawa S, Sawai S, et al: Development of Isaacs' syndrome following complete recovery of voltage-gated potassium channel antibody-associated limbic encephalitis. *J Neurol Sci* **275**: 185-187, 2008

Methotrexate 療法が奏効し、小腸カプセル内視鏡で経過を追えた里吉病の1例

徳永 章子* 岡本 裕嗣* 稲森 由恵*
渡邊 修* 有村 公良*

【要約】 症例は20歳代女性。9歳時、有痛性筋痙攣と脱毛で発症し、12歳時、当科で里吉病と診断。18歳時、腹痛・下痢が出現し、進行する吸収不良症候群のため重度の低栄養状態を来した。ステロイド単独投与は無効だったがMethotrexate (MTX) の少量投与による治療で、速やかに消化器症状が消失し栄養状態も改善した。小腸粘膜病変をカプセル内視鏡を用いてMTX投与前後で比較したところ、改善所見を確認し得た。MTXの少量療法は里吉病の吸収不良症候群に有効である。また本例は、里吉病の消化器症状について、カプセル内視鏡を用いて経過観察を追った最初の報告である。
(神経治療 27 : 697-701, 2010)

Key Words : Satoyoshi syndrome, malabsorption syndrome, methotrexate, video capsule endoscopy

はじめに

里吉病は1963年に里吉が提唱した10歳代前半に発症することの多い、進行性有痛性筋痙攣、脱毛、下痢を3主徴とする原因不明の疾患である。SLE、重症筋無力症、関節リウマチ、喘息などを合併する例もある¹⁾。2007年までに52例の症例報告があり、そのうち3分の2は日本人である。治療薬はdantrolene sodiumが有効とされているが、副腎皮質ホルモン療法や免疫グロブリン大量療法の有効例が数例報告されており、原因として自己免疫学的機序が想定されている²⁾。臨床症状として有痛性筋痙攣と脱毛が必発なのに対し、下痢症状を呈する例は半数から約7割とされている。下痢が高度な例では全消化管の器質的異常を認め、吸収不良症候群を来す。これまでの里吉病の死亡報告8例の死因は、6例が吸収不良症

候群に伴う栄養障害や脱水で、残る2例が筋痙攣による呼吸不全だった。このことから消化管病変の重症度は重要な予後因子である³⁾。

今回、治療としてprednisoloneの単独投与(PSL 1mg/kg/day)では効果が得られず、methotrexate (MTX) 6mg/weekを開始したところ、吸収不良症候群の臨床症状の著明な改善を認め、小腸カプセル内視鏡を用いて、病変の改善所見を確認し得た症例を経験したので報告する。

症 例

症 例 : 20歳代、女性

主 訴 : 反復性の腹痛・下痢、食欲不振、有痛性筋痙攣、脱毛。

既往歴 : 生後6ヵ月時にアトピー性皮膚炎。2歳時に気管支喘息。8歳時に成長ホルモン分泌不全性低身長。無月経。

家族歴 : 祖父と叔父に気管支喘息。

* 鹿児島大学神経内科
(2010年1月22日受付/2010年4月30日受理)

現病歴: 9歳時から眉毛、頭髮、体毛の順に脱毛が始まり、同時期より運動後に下肢の筋肉痛を自覚するようになった。10歳時よりこむら返りが出現するようになり、有痛性筋痙攣は下肢から次第に躯幹、上肢、顔面へと範囲が拡大し、頻度も徐々に増加した。12歳時に脱毛の精査目的で当院皮膚科入院の際に当科受診し、里吉病と診断、dantrolene sodium (50mg/day) 内服の投与が開始された。有痛性筋痙攣は減少したが、情動変化に伴い頻度は増減した。13歳時に有痛性筋痙攣が強まり、免疫吸着を2回施行したが効果なく、追加施行したステロイド大量療法(最大300mg/day)も効果を示さずdantrolene sodiumを増量していった。15歳時の夏頃より腹部膨満感と腹痛、下痢が出現するようになった。16歳の春頃より腹痛は反復性となり、毎日5~6回の下痢が出現したため、精査目的で当科へ再入院した。小腸造影検査にて吸収不良症候群の所見、内視鏡にて胃潰瘍癒痕多発、十二指腸生検にて炎症所見を認めた。D-キシロース吸収試験は不良であり、吸収不良症候群と診断した。ステロイド大量療法後、一時ステロイド内服の後療法を施行したが効果みられず漸減、中止した。dantrolene sodium内服を75mg/dayへ増量したが、その後も1H2~3回の下痢、有痛性筋痙攣は持続していた。19歳時、発熱、全身倦怠感、食欲不振が出現し、腹痛、下痢も1日6~8回へ増加して著しい低栄養状態になり、また有痛性筋痙攣が夜間に睡眠障害を来す程の強い疼痛へ悪化したため当科に3度目の入院となった。

入院時現症: 身長129cm (-5.5SD)、体重23kg (この1ヵ月で3kg減)、BMI 13.8、栄養状態不良、眼瞼結膜は貧血状だが黄疸はなかった。腹部は膨満で腸雑音が低下し、圧痛は認めなかった。眉毛および睫毛は保たれていたが、頭髮の脱毛は高度、体毛は完全脱毛であった。膝関節は内反変形していた。未消化物のある下痢が1日6~10回みられた。

神経学的所見: 知能は正常。構音・嚥下障害なく、脳神経は異常なし。運動系では、筋力は保たれており、筋萎縮・肥大を認めなかった。また、徒手筋力テストにより有痛性筋痙攣が容易に誘発された。感覚系に異常なく、腱反射は正常。

血液検査所見: 末梢血は白血球 11,670/ μ l (分画は正常)、赤血 389万/ μ l、Hb 7.7g/dl、Ht 27.3%、MCV 70 flと白血球増加、小球性貧血を認めた。生化学ではCK 508IU/lと上昇、T-Chol 78mg/dlと著明低値、TP 5.2g/dl、Alb 2.7g/dlと低蛋白血症を認めた。血糖 79mg/dl、電解質は正常、血清鉄 8 μ g/dl、フェリチン 2ng/mlと低値、銅 49 μ g/dl (基準値66~130)、亜鉛 48 μ g/dl (基準値59~135)と微量元素の低値、ビタミンB₁₂ 214 μ g/

dl (基準値233~914)と低値、プレアルブミン 16.6mg/dl (基準値22~34)、トランスフェリン 175mg/dl (基準値200~340)、レチノール結合蛋白 1.0mg/dl (基準値2.2~5.3)と低栄養状態を認めた。内分泌検査ではプロゲステロンは測定感度以下、その他の性腺ホルモンは正常、GHの低下は認めなかった。免疫学的検査では抗核抗体40倍(核型)、その他の自己抗体は陰性。IgE 2,154 IU/ml (基準値100未満)と高値、IgG、IgA、IgMには異常を認めなかった。

上部消化管検査: 内視鏡検査では胃体部を中心に褐色調の扁平隆起が多発、胃体下部小弯に浅い潰瘍病変、十二指腸のKerckringヒダは残存し、微細白色顆粒状粘膜を全体的に呈していた。

カプセル内視鏡所見: 小腸粘膜の多くは浮腫状で、脂肪の転送障害を示す白色絨毛を多数認めた。一部に出血や発赤斑、粘膜萎縮も見られ、多彩な像を呈していた(Fig. 1A)。

入院後経過 (Fig. 2): 入院当日より経静脈栄養と鉄剤の非経口投与を連日行った。有痛性筋痙攣に対し、dantrolene sodium内服を100mg/dayへ増量したが有意な改善はなかった。インフォームドコンセントが得られたため、MTX治療を6mg/weekで開始した。3日後には未消化便が消化便となり、栄養状態は次第に改善し、鉄剤投与を中止した後も貧血の進行は認めなかった。有痛性筋痙攣も軽減した。途中MTXを8mg/weekへ増量したところ、肝逸脱酵素の上昇を来したため6mg/weekへ減量した。その後、外来にて1年間経過を見たが、未消化便を呈することは無く、体重は1年間で2kg増加した。頭髮はまばらだが濃くなり、体毛の増加を自覚するようになった。カプセル内視鏡検査で小腸病変の再評価をしたところ、白色絨毛の数は軽度減少し、腫大も軽減している所見が確認できた(Fig. 1B)。

考 察

本例は9歳時に全身脱毛と進行性有痛性筋痙攣が出現し、12歳時に低身長もあることから当科で里吉病と診断、dantrolene sodium内服投与を開始された。15歳より下痢が出現、dantrolene sodium内服の増量と、ステロイド大量療法は無効だった。19歳時に吸収不良症候群から重篤な低栄養状態を呈し、当科入院となった。

Matsuuraらは、病理組織所見で十二指腸に炎症細胞浸潤が認められ、炎症所見がみられたとし、本例を含む2例の血清中に脳、胃、十二指腸に共通した約90kDaの抗原を認識する自己抗体が存在する可能性を示し、里吉病に特徴的な消化器所見の病因を自己免疫学的なものと推察している⁹⁾。現在まで、その自己抗体の抗原はまだ

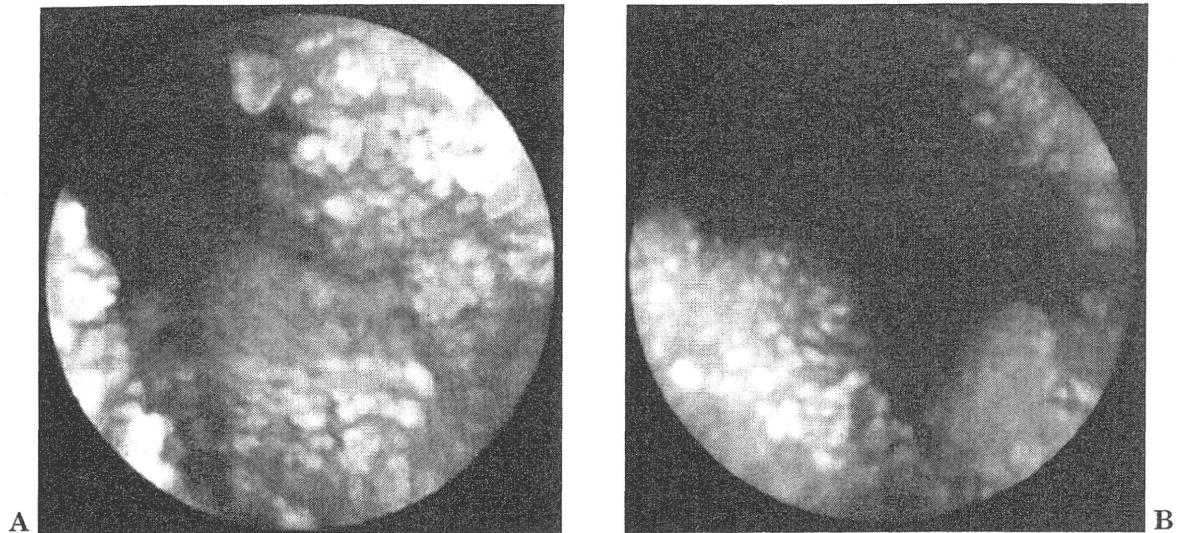


Fig. 1 Video capsule endoscopy findings before (A) and after (B) MTX treatment.
 (A) Edematous mucosa and many white granules were observed at the small intestine.
 (B) These abnormalities improved one year after MTX treatment.

明確にされていない。Hegerらは、吸収不良症候群を呈した里吉病の19歳女性に対して、ステロイドにMTXを少量併用することで症状が消失し、ステロイドを漸減中止できたと報告している⁶⁾。

MTXは関節リウマチなどの自己免疫疾患に使用される。また、クローン病や潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患において、ステロイド治療抵抗性の場合、少量の経口MTX治療が18例中9例に有効であったとする報告⁶⁾や、臨床像ならびに組織学的にも寛解したという報告がある⁷⁾。

本例において、免疫治療前の十二指腸生検所見で炎症細胞の浸潤を認めたが、ステロイドが無効だったことからMTX少量投与(6mg/week)を選択した。

MTXは葉酸類似物質であり、生物学的効果は投与量によって異なる。最も一般的な作用機序はdihydrofolate reductase (DHFR)を阻害し、結果的に葉酸からのプリン、チミジンの新たな合成を停止させて細胞増殖を抑制する。この作用は、白血病などに化学療法として用いる高用量で認められる。一方、関節リウマチ動物モデルにおいて、DHFRを選択的に阻害する葉酸類似物が抗リウマチ効果を示さなかったことから、低用量では免疫抑制と抗炎症作用が働いている。葉酸経路のうちで最も重要な標的は5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide (AICAR) 転換酵素で、これを阻害し、細胞内に蓄積されたAICARにより、抗炎症性オータコイドであるアデノシンの細胞外への遊離を促進させる。アデノシンは好中球、単球、リンパ球上の特異的レセプターに

結合することにより、炎症性細胞の機能を抑制する。治療開始後、速やかに消化器症状が改善したことは、MTXの抗炎症作用のうちのアデノシン代謝への関与が大きいと推定された⁸⁾。

MTX治療で痛性筋痙攣も改善したことに関して、MTX治療前に電解質は正常であったことから、免疫的機序を介したものと考えられた。吸収不良症候群に対して、MTXの少量投与は小腸病変の改善をもたらす有効であった。また、カプセル内視鏡検査が病変観察に非常に有用であった。残る2主徴においてもMTXは有効な可能性があるが、今後、症例数を集積し、その有効性、作用機序に関して検討を加える必要があると考える。

結 論

吸収不良症候群により重篤な低栄養状態を呈した里吉病の1例を経験した。ステロイド大量療法が無効であったが、少量のMTX内服治療は効果を示した。カプセル内視鏡を用いて簡便に経過を追えた。

謝辞：本症例の消化管検査を施行して頂いた当院消化器内科福田芳生先生、宮原広典先生、貴重な助言をいただいた神経内科 高嶋 博先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 里吉啓二郎：会長講演，“全身こむら返り病の確立まで”。臨床神経 18:731-739, 1978

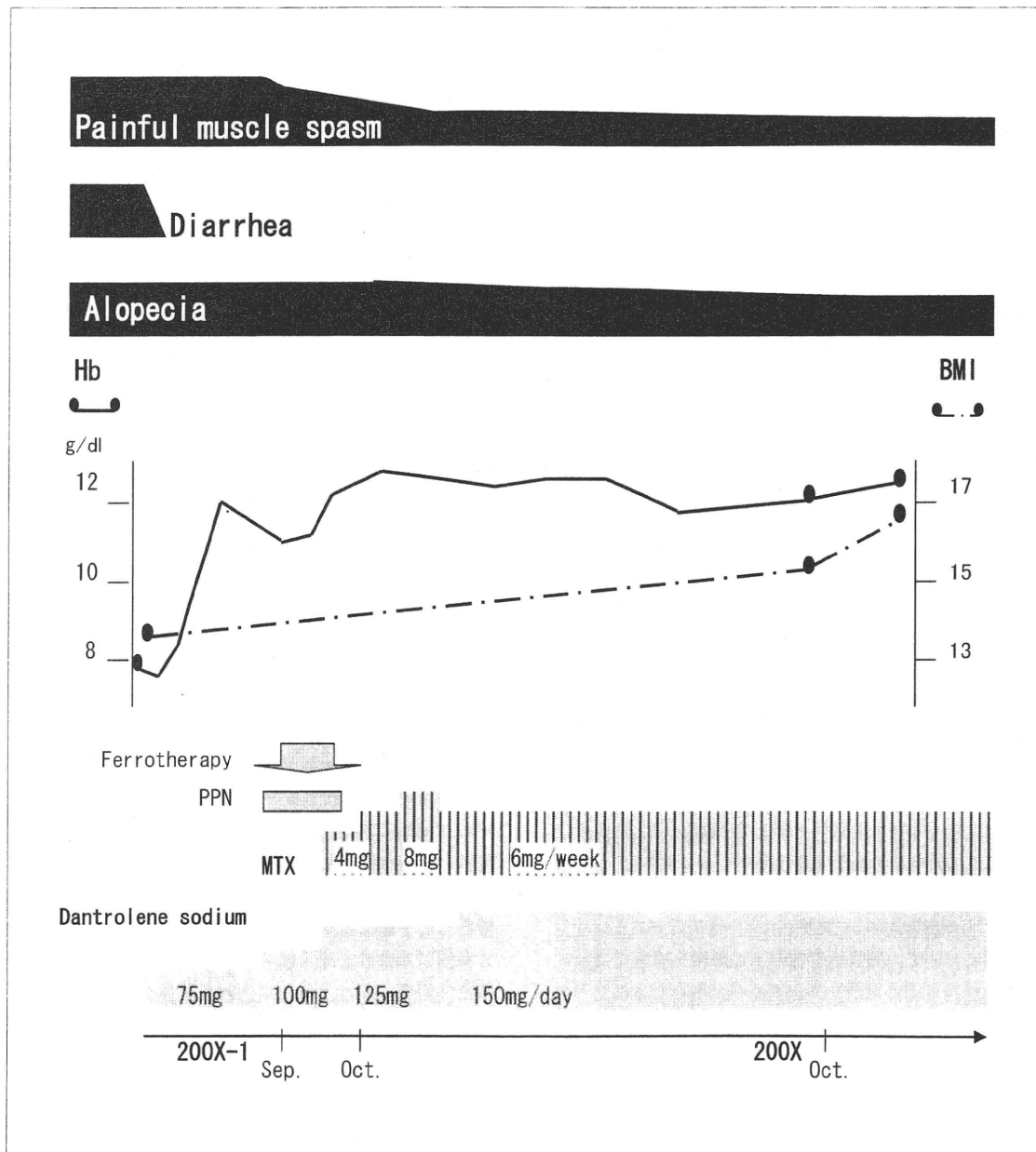


Fig. 2 Clinical course

- 2) Asherson RA, Giampaolo D, Strimling M : A case of adult-onset Satoyoshi syndrome with gastric ulceration and eosinophilic enteritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 4 : 439-444, 2008
- 3) 長浜 孝, 松井敏幸, 岩下明徳ほか : 全身性疾患の部分症としての小腸病変. *里吉症候群. 胃と腸* 43 : 713-718, 2008
- 4) Matsuura E, Matsuyama W, Sameshima T et al :

- 5) Heger S, Kuester RM, Volk R et al : Satoyoshi syndrome : a rare multisystemic disorder requiring systemic and symptomatic treatment. *Brain Dev* 28 : 300-304, 2006
- 6) Baron TH, Truss CD, Elson CO : Low-dose oral