

図2 ^{99m}Tc -ECDによる脳血流 SPECT

Easy Z-score Imaging Systemにより、11～15歳のコントロールデータベースを元に解析した。

両側頭葉内側（扁桃体、海馬）、両側小脳髓質、脳幹の各領域において Zスコア 5以上の血流増加を認める。背景の MRI は患者自身のものではなく標準脳の MRI 画像である。

な会話は可能であったが、異常行動・言動が1週間続き、症状から辺縁系脳炎が否定できないため、5月23日よりステロイドパルス療法（methylprednisolone 1g × 3日間）を施行した。パルス療法施行後、異常行動は軽減し、治療2日目には以前の本人の状態にほぼ回復した。治療後1週間に諸検査の再検を行ったが、頭部 MRI は異常所見なく、脳波は両前頭部の間欠的単律動性徐波は減少していた。脳血流 SPECT（ ^{99m}Tc -ethyl cisteinate dimmer, 以下 ^{99m}Tc -ECD）では扁桃体、海馬を含む両側頭葉内側、両側小脳髓質、脳幹の各領域における血流増加を認めた（図2）。知能検査（WISC-III）は IQ 65と発症前と変化なかった。入院12日目（第20病日）に退院した。入院当日（第8病日）の髄液、血清中の抗 GluR $\epsilon 2$ (NR2B) 抗体と GluR $\delta 2$ 抗体を調べた。髄液では抗 GluR $\epsilon 2$ IgM および IgG が陽性で、 $\delta 2$ 抗体は陰性であった。血清ではすべて陰性であった。

現在、発症から1年を経過するも症状の再燃を認めていない。また、同時期に外来にて骨盤部 MRI を施行したが、卵巣奇形腫などの腫瘍は検出されなかった。

II 考 察

本例はインフルエンザ感染を契機に異常行動、情動障害などの辺縁系症状が出現し、遷延した。発症から約1週間後にステロイドパルス療法を行い、以後良好な経過を辿った。頭部 MRI および髄液検査は正常であったが、脳血流 SPECT で両側頭葉内側の血流増加を示した。髄液中抗 GluR 抗体の検索では $\epsilon 2$ 抗体陽性、髄液単純ヘルペスウイルス DNA の PCR は陰性であった。以上の所見から本例を NHALE と診断した。

インフルエンザ脳症でははいれん、意識障害が起こる前に情動異常や行動異常を認める場合があり、側頭葉辺縁系症状は脳症の前駆症状として注目されている⁹⁾。しかし、インフルエンザによる辺縁系脳炎の症例報告は少なく、2009年度までの小児での報告例は類似症例（いずれも日本人）4例のみであった^{10)~12)}。理由として、インフルエンザでは辺縁系脳炎から重篤な脳炎脳症に進展する頻度が高い、小児例での辺縁系脳炎症例数が少ないなどが考えられるが、詳細は不明である。4例では全例、脳波で局在性徐波を示した。特に、情

動障害が遷延し、再燃を繰り返した伊予田らの症例では本例と同様、両側前頭部に間欠的単律動性徐波を認めた¹²⁾。何らかの原因で視床・中脳網様体と大脳皮質との連絡が障害されたときに本波形は生じるといわれており、辺縁系脳炎での意識・情動障害の発現との関連性が推測されている¹³⁾。これらの脳波所見がインフルエンザウイルス感染に伴う辺縁系脳炎に特異的なものであるかどうかは、さらに多数例での検討が必要であろう。

GluR は陽イオンチャンネルを形成し、中枢神経系内の早い興奮性シナプス伝達の中心的役割を担っている¹⁴⁾。GluR $\epsilon 2$ は記憶学習に関係する NMDA 型 GluR のサブユニットの一つで、髄液中抗 GluR $\epsilon 2$ (NR2B) 抗体は辺縁系脳炎、急性脳炎で陽性となることが知られている¹⁵⁾。成人の NHALE において髄液中抗 GluR $\epsilon 2$ (NR2B) 抗体は、急性期約 50%、回復期約 40%、慢性期約 30%の症例に認められ、陽性例の 74.5% が 15～34歳の若年成人であった¹⁶⁾。小児例でも同程度の頻度で抗体陽性例が認められる¹⁷⁾ ことから、NHALE は小児から若年成人に連続した広がり、臨床特徴を有する可能性が示唆されている。

2008年に Dalmau らは抗 NMDA レセプター複合体抗体陽性非ヘルペス性辺縁系脳炎 100 例中、約半数で卵巣奇形腫を認めたと報告し、卵巣奇形腫関連傍腫瘍性辺縁系脳炎の概念を提唱した¹⁸⁾。卵巣奇形腫組織に発現する抗原が自己抗体産生を促す機序も推測されているが、明らかな病態は未だ不明である。国内症例の抗 GluR $\epsilon 2$ (NR2B) 抗体測定では、GluR $\epsilon 2$ の N 末を認識する抗体が約 60% の症例で認められている¹⁹⁾。これらの知見を元に、本症例でも発症から1年後に骨盤部の MRI を施行し、卵巣奇形腫の検索を行ったが腫瘍は認められなかった。しかし、NHALE 発症後4年から7年後の骨盤 MRI で卵巣奇形腫が確認された症例も報告されており²⁰⁾、本例も今後、定期的な画像検査を行っていく予定である。

本症例は軽度精神遅滞を有していたため、患児自身の持つ資質が今回の病態に関与した可能性も否定はできない。しかし、前述した4例は基礎疾患を認めず、これまで精神遅滞を有する例でインフルエンザ罹患に伴う異常行動が多い傾向にあったという報告もない。今後、本例を含め、インフルエンザ罹患に伴う辺縁系脳炎の病態を明らかにするには同様の症例の蓄積が必要であろう。また、インフルエンザに伴う異常行動が遷延する症例の検査、治療指針として、髄液中抗 GluR 抗体の検索、ステロイドパルス療法などの選択も考慮されるべきかと思われた。

文 献

- 1) 湯淺龍彦, 根本英明, 木村暁夫. 精神症状で発症, 比較的青年女性を冒し画像所見に乏しい急性可逆性辺縁系脳炎—4 症例の報告と考察. 神経内科 2003; 59: 45-50.
- 2) 亀井 聡. 若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎. 神経内科 2009; 70: 80-6.
- 3) Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1091-8.
- 4) 高橋幸利, 山崎悦子, 西村成子, ら. 急性辺縁系脳炎・脳症と NMDA 型グルタミン酸受容体. 臨床神経学 2008; 48: 926-9.
- 5) Sato S, Kumada S, Koji T, Okaniwa M. Reversible frontal lobe syndrome associated with influenza virus infection in children. *Pediatr Neurol* 2000; 22: 318-21.
- 6) 五十嵐 登, 大坪慶輔, 橋田暢子, 畑崎喜芳, 八木信一. A 型インフルエンザの治療・回復期に意識変容・不安・健忘症状が持続再燃した男児例. 小児科臨床 2005; 58: 183-8.
- 7) 伊予田邦昭, 藤原倫昌, 古川逸樹, 小川和則, 岡崎富男. A 型インフルエンザ感染後, 意識変容・情動障害が遷延し, 再燃を繰り返した女児例. 臨床脳波 2007; 49: 730-4.

- 8) 高橋幸利. 抗グルタミン酸受容体 $\alpha 2$ 抗体と辺縁系脳炎. *Neuroinfection* 2007; 12: 39-44.
- 9) 高橋幸利. 脳炎・脳症の新しい概念, 病態, 治療 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎. *日誌* 2008; 112: 170.
- 10) Iizuka T, Sakai F, Ide T, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. *Neurology* 2008; 70: 504-11.

連絡先 〒734-8530 広島市南区宇品神田 1-5-54
 県立広島病院小児科 (小野浩明)
 E-mail: h-ono(a)hph.pref.hiroshima.jp
 (受付日: 2009. 5. 21, 受理日: 2009. 7. 29)

＝ 短 報 ＝

運動中に発症した中脳周囲非動脈瘤性くも膜下出血の6歳女児例

白井謙太郎^{1,2} 中島啓介¹ 渡辺章充¹
 川野 豊² 林 雅晴³

¹土浦協同病院小児科
²横浜市立みなと赤十字病院小児科
³東京都神経科学総合研究所神経発達・再生

要 旨

症例は生来健康な6歳女児。ブランコをこいでいた時に頭痛、嘔吐を来し、傾眠傾向となり救急搬送された。頭部CT検査で脳幹周囲に限局したくも膜下出血を認めた。頭部外傷の既往はなく、出血性素因もなかった。脳血管造影で動脈瘤や異常血管を認めず、中脳周囲非動脈瘤性くも膜下出血(perimesencephalic nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage; PNSH)と診断した。対症療法にて、神経学的後遺症なく、発症19病日に退院した。これまでに報告されたPNSH小児6例の中、本症例を含む2例は運動中、あるいは運動直後の発症であった。成人では運動との関連を指摘する報告が多いが、小児においても運動が発症に関与する可能性が示唆された。

見出し語 中脳周囲非動脈瘤性くも膜下出血, 小児, くも膜下出血, 運動

はじめに

中脳周囲非動脈瘤性くも膜下出血(perimesencephalic nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage; PNSH)は、1985年Van Gijn Jらにより、出血が中脳周囲に限局し血管造影にて動脈瘤が認められず良好な転機をたどった成人13例が報告された¹⁾。その後、多くの報告が見られ、成人領域では確立された疾患概念となっている。予後は非常に良好であり、これまで再出血を来した例はなく、シャントを要する水頭症や、虚血症状を呈する血管攣縮を来すことも非常にまれであるとされる²⁾。小児での報告は非常に少なく、これまで5例の報告があるのみである³⁻⁷⁾。今回我々は運動中にPNSHを発症した6歳女児を経験した。いまだに明らかではないPNSHの発症機序を考える上で有用であると考え、文献的考察と合わせて報告する。

I 症 例

症 例 6歳, 女児。

主 訴 頭痛, 嘔吐, 意識障害。

家族歴 特記事項なし。脳血管障害なし。

既往歴 特記事項なし。

現病歴 2007年9月, 夕方保育園でブランコをこいでいた時に急

に頭痛を訴え、降りて座ろうとした際に2回嘔吐した。その後、傾眠傾向となり、近医を受診後、精査目的にて当院に救急搬送された。頭部外傷の既往はなかった。

来院時身体所見 体温36.9℃, 心拍89回/分, 呼吸数32回/分, 血圧107/70 mmHg, 胸腹部異常なし, 意識レベルはJapan Coma Scale (JCS) 10, 瞳孔径は右4 mm/左4 mm, 正円同大で左右差はなく, 対光反射は迅速であった。頭部硬直は認めなかった。四肢深部腱反射は左右差なく導出可で亢進を認めず, 病的反射も見られなかった。

臨床経過 入院時の検査所見では, 白血球の軽度上昇(17,230/ μ l)を認めたが, 血小板数, 凝固機能, 血液・生化学的検査に異常を認めなかった。頭部CTで中脳周囲にくも膜下出血が見られた(図1a)。

3D CT angiographyでは動脈瘤を認めなかった(図1b)。入院後, 絶対安静にて経過観察した。けいれん予防の目的でphenobarbitalの内服投与を開始した。頭痛と傾眠傾向に続き, 第2病日より次第に頭部硬直が明らかとなった。発症6病日の左椎骨動脈の脳血管造影(図1)では, 脳底動脈の軽度狭小化を認めたが(図1c, d), 動脈瘤や異常血管は見られず, PNSHと診断した。また, 入院中に施行した脊髄MRI検査でも異常は見られなかった(非供覧)。MR angiographyは急性期を含め施行できなかった。傾眠傾向は第10病日前後まで認められたが, 頭痛・頭部硬直の改善とともに消失し, 脳虚血を示唆する局所的な神経学的異常も見られなかった。Phenobarbitalの内服を終了後, 神経学的後遺症を残すことなく, 第19病日に退院した。発症から2年が経過した2009年9月現在, くも膜下出血の再発を認めず通常の学校生活を送っている。

II 考 察

成人において非外傷性くも膜下出血の15%は出血源が特定されない特発性であり, そのうち2/3がPNSHであるとされ, 頻度は10万人に対し0.5人という報告がある¹⁾。成人において血管攣縮が見られる頻度は3~20%とされており²⁾, 動脈瘤性にくも膜下出血に比して明らかに少ない。その中でも虚血症状を伴ったものの報告はわずかに4例である。Schievinkらは, この4例を詳細に検討し³⁾, 脳血管造影検査施行直後に症状が出現した3例については, 検査に伴う合併症である可能性を指摘している。小児におけるPNSHは, これまでに5例が報告されている。自験例と合わせ表1に示した。いずれも基礎疾患や頭部外傷の既往はなかった。再出血を来すことなく, 神経学的後遺症を残さずに退院している。水頭症を認めたのは症例2のみであった。シャントは要さず, 改善を認めた。症例1・5で血管攣縮を認め, 特に症例5では脳底動脈に強い攣縮を認めた。本症例では, 第6病日に行われた脳血管造影で脳底動脈に軽度の狭小化を認めた(図1)。血管攣縮が疑われたが, 虚血症状を示唆する神経学的異常所見の出現はなかった。その後, 頭痛, 傾眠傾向などの症状は軽快し, 神経学的後遺症を残さずに退院した。本例を含めると, 6例中3例に血管攣縮を認めたことになり, 成人における報告に比して高率となるが, いずれも本症例と同様に虚血症状を示さず, 対症療法のみで後遺症なく退院している。このことから, 小児においても安静による経過観察と対症療法がPNSH治療の基本と考えられ, 成人の動脈瘤性くも膜下出血で行われているトリプルH療法

抗 NMDA 受容体抗体からみた 自己抗原の局在と意義

田中 恵子*

要 旨

自己免疫性神経疾患において、細胞表面抗原に対する抗体を生じる群では血漿交換療法などに良好な反応を示すが、細胞質内・核内抗原に対する抗体を生じる群では抗体除去による神経症状の改善が乏しく、抗体での病態モデル作製が困難であるなど、抗原の存在様式が病態機序および治療反応性に関連すると考えられている。しかし、神経障害に及ぼす抗体の意義には不明の部分が多く、さらに基礎となる知見の集積が必要である。

はじめに

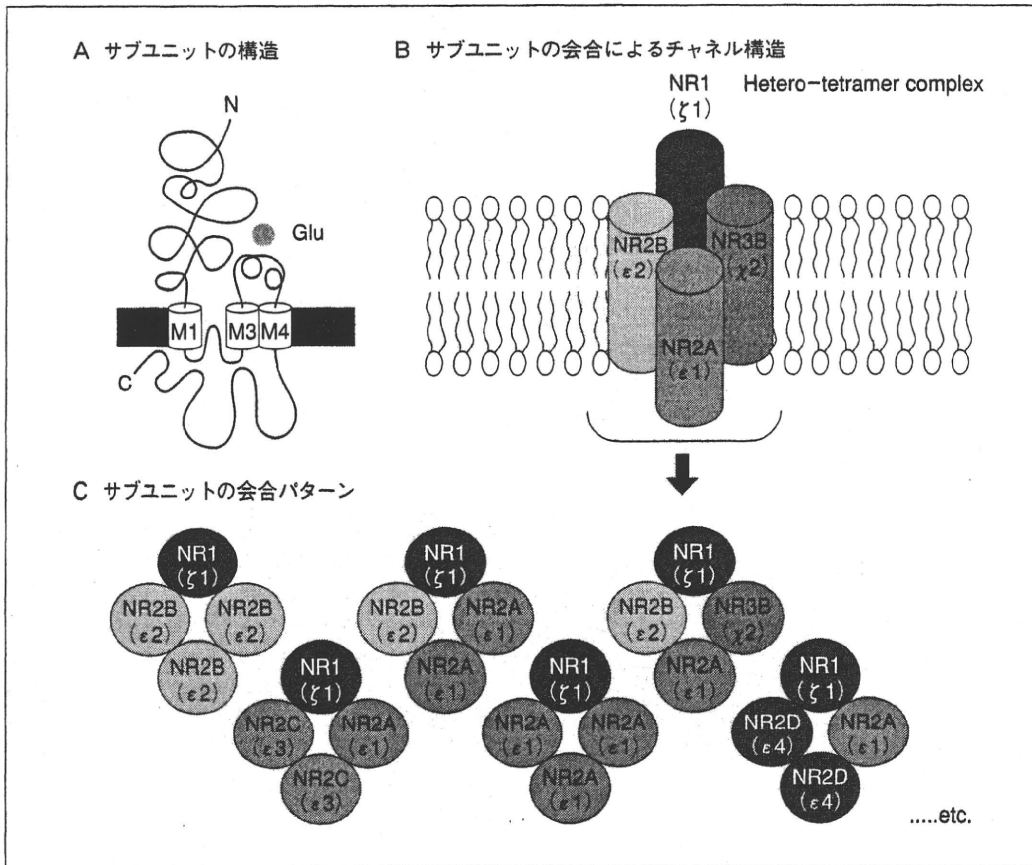
本特集のテーマである奇形腫を伴う抗 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体抗体関連辺縁系脳炎は、他稿で詳述されるように、主に若年女性に、感冒様の前駆症状を経て、さまざまな精神症状、錐体外路症状、意識障害、痙攣、中枢性低換気などの症状が生じ、その過半数に奇形腫を合併し、腫瘍摘出や免疫療法に反応して予後が良好な辺縁系脳炎の一群である。2007 年、Dalmau らは、NMDA 受容体の NR1 および NR2 サブユニットを共発現させた培養細胞を抗原として患者血清・髄液を反応させ、細胞表面に表出した NMDA 受容体に結合する抗体が存在するこ

とを明らかにした¹⁾。さらに、NMDA 受容体抗体が陽性の 100 例について、同様の臨床的特徴を有することを明らかにし、anti-NMDA-receptor encephalitis と呼称した²⁾。この集計には、本邦で若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎 (AJFNHE) と診断されていた例が含まれ、これらの例でも奇形腫を伴うことが明らかになり、両者は同じ範疇の疾患と考えられるに至った。

NMDA 受容体は、グルタミン酸受容体 (GluR) のうちイオンチャネル型 GluR に属し、中枢神経系内の興奮性シナプス伝達の中心的役割を担う分子である。グリシンに結合する GluR ϵ 1 (NR1) サブユニットを基本として、グルタミン酸に結合する GluR ϵ 1~4 (NR2A~2D) あるいは GluR χ 1~2 (NR3A~3B) サブユニットが種々の組み合わせで会合して 4 量体を形成し、N 末端側が細胞表面に表出し、4 つの細胞膜貫通部位を経て細

* 金沢医科大学 脳脊髄神経治療学 (神経内科学) 教授

キーワード：自己抗体、細胞表面抗原、細胞内抗原、病態モデル

図1 NMDA型グルタミン酸受容体の構造(文献⁵⁾より引用)

胞質側にC末端が連なるといふ共通構造を有する陽イオンチャネルであり、シナプス伝達や可塑性にかかわる(図1)。NMDA受容体が活性化されると細胞内に Ca^{2+} イオンの流入が活発になり、神経細胞を傷害することで痙攣などの症候が生じやすくなる³⁾。

Dalmauらは当初、anti-NMDA-receptor encephalitis患者の血清・髄液はNR1およびNR2のサブユニットが形成する新たな立体構造に結合する抗体として報告したが、その後、抗体結合部位としてNR1サブユニットが重要であると述べている。

一方、以前から本邦では高橋らがGluRe2 N末端のペプチドを用いたELISA系で、本群を含む自己免疫性急性辺縁系脳炎の抗体診

断を行っている⁴⁾。同一症例の検体を用いて行ったDalmauらと高橋ら、両者のアッセイの比較では、DalmauらのHEK細胞を用いたNR1/NR2共発現系での陽性率が90.9%であったのに対し、NR2 N末端エピトープを用いたELISA系では69.2%であった。この差について高橋らは、Dalmauらの系ではNR1およびNR2のエピトープに反応する抗体が混在するためではないかとしている⁵⁾。しかしながら、可溶化したタンパク質に対する抗体認識様式と、生細胞に立体構造を保った形で提示される抗原を認識する抗体を直接比較するのは問題もあることから、今後その特異度などについて、さらに本症以外の多数例を加えた詳細な解析が必要と思われる。

ちなみに筆者も、GluR ϵ 1 (NR1) および GluR ϵ 2 (NR2) の cDNA を発現ベクターに共発現させた Dalmau らと同様の測定系を立ち上げ、彼らが解析した同じ検体 6 例を用いて、抗体陽性・陰性については同様の結果を得た。また、同じ検体を用いて免疫組織化学染色を行い、市販の NR1 あるいは NR2 N 末端および NR2 C 末端に対する抗体の染色パターンとの比較を行ったところ、同一検体でも複数のパターンが混在することから、本症患者の抗体は複数のエピトープに反応する抗体が混在したポリクローナル抗体であると考えられる⁶⁾。

自己抗体の出現機序

健康な人でも、自己の組織に反応しうる抗体や T 細胞を保有している。これらの自己抗体は、抗原との結合力が弱い IgM 抗体であることが多い。発生早期に胸腺や骨髄での自己反応細胞の排除を免れて、免疫寛容あるいはアネルギーの状態で存在している。これらの自然抗体は、感染防御や傷害された細胞・組織を取り除くなどのハウスキーピング的な役割、または免疫系の調節作用を担っている。一方、これらの組織除去過程で何らかの原因により免疫グロブリン H 鎖の抗原結合部 [可変部遺伝子 V(D)J] が変異し、抗原への結合力が強い IgG 抗体が生じると、自己の組織を傷害する病態を生じて自己免疫疾患を発症する場合がある。この原因としては、幾つかの可能性が考えられている。① 通常は血液脳関門により末梢リンパ系から隔絶された中枢神経組織が、血液脳関門の破綻や未分化がんなどによって免疫系に抗原提示がなされる場合、② ウイルスや薬物などが自己反応性 B 細胞に結合し、それまでトレランスの状態にあったヘルパー T 細胞が寛容破綻の状態となる場合、③ 微生物感染により分子相同性抗原による免疫系の刺激、④ 感染あるい

は遺伝的原因によるポリクローナルな B 細胞活性化、⑤ 感染などによりサイトカインが過剰に産生され、それまでアネルギー状態にあった自己反応性リンパ球が活性化される、⑥ 制御性 T 細胞や B 細胞の制御分子の不全状態、なども自己免疫疾患の発症要因となる。

特定の臓器にのみ反応する抗体が生じた場合は、臓器特異的自己免疫疾患 (例えば、アセチルコリン受容体に対する自己抗体による重症筋無力症) が生じる。一方、全身性エリテマトーデス (SLE) などの全身性自己免疫疾患では、広く全身臓器の細胞核に反応する抗核抗体を生じる場合が多い。

しかしながら、鋭敏な方法で何らかの自己成分に反応する抗体が検出されても、それに病的意義があるかどうかについては慎重な判断が必要である。特に、抗体の検出法として抗原を可溶化 (つまり生体内に存在する自然な形ではなく、タンパク質の S-S 結合を分断する界面活性剤などを用いてその立体構造を壊す過程が加わる) したり、ペプチドの一部を合成して抗原とする場合などは、それらの方法で検出された抗体の生体内での意義については慎重な判断が必要である。通常、同じ病型の複数例で同じ抗体が確認され、罹患神経組織との関連があり、抗体除去により症状が軽減し、かつ抗体を用いた病態モデル・疾患モデルが作製されれば、その病的意義は確立されたと考えられる。

自己抗体が結合する抗原の局在と疾患 (表 1)

抗 NMDA 受容体関連脳炎では、自己抗体が神経細胞表面に表出する NMDA 受容体に結合して、細胞機能障害を生じると考えられている²⁾。本症における神経症状の予後は良好であるとされるが、他の自己免疫性神経疾患においても、細胞表面に存在するチャネル受容体などの抗原に対する抗体を生じる群で

表1 細胞内抗原および細胞表面抗原と神経症状

細胞内抗原	主たる神経症状	抗体での病態モデル
Hu	傍腫瘍性辺縁系脳炎, 亜急性小脳変性症, 亜急性感覚性ニューロン症	-
Yo	亜急性小脳変性症	-
Ri	傍腫瘍性オプソクローヌス・ミオク ローヌス症候群, 亜急性小脳変性症	-
Ma-2	傍腫瘍性辺縁系脳炎	-
CV2/CRMP-5	亜急性小脳変性症, 視神経炎	-
amphiphysin	スティッフマン症候群	+
細胞表面抗原	主たる神経症状	抗体での病態モデル
AChR	重症筋無力症	+
GluR (NMDA 受容体)	多様	+
VGKC	ニューロミオトニア, 傍腫瘍性辺縁系脳炎	+
VGCC	Lambert-Eaton 筋無力症候群, 亜急性小脳変性症	+
AQP4	neuromyelitis optica	-

略語：巻末の「今月の略語」参照

は、一般に血液浄化療法や抗体産生を抑制する治療に良好な反応を示すことが多く、抗原の存在様式が予後に関連すると考えられている。その代表的疾患は、抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体を有する重症筋無力症、抗電位依存性カルシウムチャンネル (VGCC) 抗体を有する Lambert-Eaton 筋無力症候群 (LEMS)、抗電位依存性カリウムチャンネル (VGKC) 抗体を生じるニューロミオトニアなどがある。

一方、これらに対比して取り上げられるのが細胞内のタンパク質などに反応する抗体を生じる一群であり、治療抵抗性であるものが多い。代表例として、傍腫瘍性神経症候群 (PNS) の中核的疾患である、① 小細胞肺癌を有し、感覚性運動失調型ニューロパチーや辺縁系脳炎を含む脳脊髄神経炎を呈する抗 Hu 抗体症候群、② 婦人科がんを伴い、亜急性小脳変性症を呈する抗 Yo 抗体陽性群、

③ 乳がんを伴い、オプソクローヌス・ミオクローヌスを呈し、抗 Ri 抗体を有する群、などがある。

1. 細胞表面に反応する抗体

細胞表面に抗原がある場合は、流血中の抗体が結合しやすい条件にあると考えられる。この場合、抗原の多くは細胞膜に存在して機能分子を細胞外に表出する機会が多いことから、チャンネル機能を競合的に阻害したり、受容体タンパク質を補体介在性に破壊してその代謝回転に影響を及ぼし、細胞機能を障害するなどの可能性が考えられる。このような抗体を保有する疾患では、早期に抗体を除去し抗体産生抑制療法を行うことで、迅速な症状改善をもたらす可能性がある。

実際、神経筋接合部モデルでの抗体による刺激伝導ブロックの証明、パッチクランプ法による抗体の細胞膜電位変化に及ぼす効果の

表 2 各種神経疾患で報告された抗グルタミン酸受容体 (GluR) 抗体
(文献⁹⁾より改変引用)

神経疾患	抗 GluR 抗体
Rasmussen 脳炎	GluR3, NR2B
焦点性てんかん	GluR3, GluR1, NR2B
非ヘルペス性急性辺縁系脳炎	NR2B
傍腫瘍性脳症	NR2A, NR2B, GluR5, mGluR1
オリブ橋小脳萎縮症	GluR2
脳虚血/TIA	NR2A, NR2B
SLE	NR2A, NR2B

TIA：一過性脳虚血発作，SLE：全身性エリテマトーデス

解析，抗体の動物への投与による病態モデルの作製などが成功している疾患がある。

個々の疾患モデルの詳細については誌面の都合で割愛するが，これらの方法で抗体の直接的関与がほぼ認められている疾患には，①抗 AChR 抗体を有する重症筋無力症，②抗 VGCC 抗体を有する LEMS，③抗 VGKC 抗体を有するニューロミオトニアが最もよく知られている^{7,8)}。抗 VGCC 抗体は神経筋接合部に結合する以外，P/Q 型 VGCC が豊富な小脳プルキンエ細胞，顆粒細胞にも結合し，小脳失調を生じる場合がある。実際，LEMS 患者の抗 VGCC 抗体を含む血清 IgG により，培養プルキンエ細胞の Ca^{2+} 電流が低下することが示されている⁹⁾。

VGKC は，中枢神経系では神経細胞やグリアの細胞膜に発現するチャンネルタンパク質で， α ・ β サブユニットからなる 4 量体を形成し， K^+ イオンチャンネルを形成する。抗 VGKC 抗体の病態に及ぼす作用については，パッチクランプ法を用いた研究から，補体非存在下で神経細胞の K^+ 電流を抑制すること，細胞膜上で VGKC と抗体が結合することによってチャンネルタンパク質が変性し VGKC 密度が低下する，などの結果が報告されている¹⁰⁾。

このほかにも，以下に列挙するように細胞

表面に存在する抗原に反応する自己抗体を有する例が多数報告されている。

神経組織に反応する抗体が神経症状の発現に一義的な意義を担っていると考えられる場合の条件として，血漿交換療法により神経症状が改善する，抗体陽性患者の血清免疫グロブリンを用いて実験的に病態を再現できる，かつ抗原タンパク質で動物を免疫することによって疾患モデルが作製されることが挙げられるが，以下の疾患ではいずれも上述の条件を満たしていないことより，抗体の病態における意義については今後多施設での再現性の確認や，実験条件の詳細な比較検討が必要と考えられるものである。

④ GluR に対する自己抗体はさまざまな疾患で報告されている (表 2)⁹⁾。Rasmussen 脳炎では，当初 GluR3 に対する抗体と病態との関連が考えられたが¹¹⁾，同様の臨床像を呈する症例で必ずしも検出されないこと，一方で，さまざまな背景疾患による焦点性てんかん患者にも，抗 GluR3 抗体や GluR2 (NR2A) に対する抗体が見いだされたことから，Rasmussen 脳炎に対する抗 GluR 抗体の病因への関与は議論のあるところである。しかしながら，ウサギを NR2B や GluR3 のペプチドで免疫することによって痙攣を誘発できること，抗体除去療法により難治性てん

かんが改善する例が報告されていることから、てんかん発作にはこれらの抗体が関与している可能性がある¹²⁾。

⑤ 虚血性脳血管障害においても NR2A/NR2B のペプチドに対する抗体が検出され、抗体価と重症度が関連するとの報告がある。脳内出血例では検出されなかったことから脳虚血のバイオマーカーとして有用との報告ながら、さらに多施設からの再現データが必要と考えられている¹³⁾。

⑥ SLE でも、NR2A/NR2B のペプチドに対する抗体が検出される。SLE における腎などの臓器障害は、補体の活性化を通して免疫複合体の沈着により血管壁や細胞膜などの機能を阻害すると考えられるが、CNS ループスでの神経障害については 2 本鎖 DNA (dsDNA) に対する抗体が GluR2 (NR2A + NR2B) と交差反応性を有することから、この抗体により神経細胞の NMDA 受容体の傷害が生じ、神経細胞のアポトーシスが誘導されるとの報告がなされている¹⁴⁾。また、マウスを NR2A/NR2B に共通に存在するペプチドで免疫すると、高力価の抗 dsDNA 抗体および抗 NMDA 受容体抗体を産生する。この際に血液脳関門を壊す処置をすることで、動物に行動異常が見られた¹⁵⁾。

⑦ Hodgkin 病で亜急性小脳変性症を生じ、代謝調節型 GluR1 に対する自己抗体が検出された例の血清 IgG をマウスの脳内に投与し、一過性の小脳失調が見られたとの報告がなされている¹⁶⁾¹⁷⁾。

⑧ cancer associated retinopathy (CAR) では、網膜の桿状光受容体に対する抗 recoverin 抗体が検出される群があり、本抗体の眼内投与により網膜神経細胞にアポトーシスを誘導できたとする抗体介在性の病態が報告されている¹⁸⁾。

一方で、細胞表面に存在する抗原に対する自己抗体があっても、抗体のみでは必ずしも

病態モデルは作製されず、その他の条件が必要と考えられる場合もある。最近、多発性硬化症と一線を画して考えられるようになってきた抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経脊髄炎 (便宜上ここでは neuromyelitis optica : NMO と呼称) では、アストロサイトの足突起で細胞表面に発現するアクアポリン 4 に対する自己抗体が産生される。抗原は細胞表面に存在すると考えられるが、抗体のみでの疾患モデルの作製は困難と考えられている (Lassmann H : ECTRIMS, 2008)。

2. 細胞内抗原に対する自己抗体を有する群

細胞深部の細胞質内・核内に存在する抗原を認識する抗 Hu, Yo, Ri 抗体などでは、抗体を含む患者血清免疫グロブリンを動物に移入しての受動免疫、抗原タンパク質での能動免疫、あるいは培養細胞に対する抗体の作用などがさまざまな方法で検討されたが、抗体のみでの病態モデルの再現が成功していない¹⁹⁻²¹⁾。また、これらの抗体を有する群では血漿交換やその他の免疫療法で神経症状の改善が得られないことが多い。一方で、多くの PNS では、病初期には罹患神経組織および腫瘍内に細胞傷害性 T 細胞 (CTL) のマーカーである CD8 陽性 CD11b 陰性 T 細胞が浸潤しており、髄液中に細胞増多を認めるなど、CTL を介する組織傷害の可能性が考えられている。実際、筆者らも PNS 患者の腫瘍および罹患神経組織に浸潤している T 細胞受容体のレパトアを解析し、いずれの組織でも、特定の抗原を認識して集積したと考えられる一定の受容体モチーフ構造を持った T 細胞を検出している。さらに我々は、抗 Hu 抗体陽性群および抗 Yo 抗体陽性群がそれぞれ共通の主要組織適合抗原 (MHC) クラス I 分子を有することを見だし、抗原となりうるペプチドを用いて、患者の末梢血中の CD8 陽性 T 細胞分画に CTL 活性が認められるこ

と、培養神経細胞に対して CTL 活性を認めることなどを報告してきた²²⁻²⁵⁾。このことより、抗 Yo/Hu 抗体陽性群の病態は、腫瘍組織内で免疫原性の高い抗原が抗原提示細胞を介して免疫応答を誘導し、活性化された CD8 陽性 T 細胞が神経組織に移行して共通抗原を有する神経細胞を攻撃し、一方では CD4 陽性 T 細胞の活性化を介して B 細胞も刺激され、抗体を産生する可能性が考えられる。

一般に、抗 Yo 抗体を有する亜急性小脳変性症や抗 Hu 抗体を有する感覚性運動失調型ニューロパチーでは、神経症状が急速に高度障害に進展することから、抗体が見いだされた時点での血液浄化療法や免疫療法に抵抗性であることが多い。しかし、傍腫瘍性辺縁系脳炎の 24% 程度に見られるとされる抗 Ma-2 抗体は、細胞内奥深くに存在する核小体に強く反応する抗体であるが、若年男性で睾丸腫瘍を伴う例では腫瘍の治療や免疫療法に反応して比較的経過が良好である²⁶⁾。腫瘍の発見が比較的早い群である可能性はあるが、この場合、実際神経症状にかかわるのが抗 Ma-2 抗体であるとの証明はない。何らかの免疫賦活状態では、これまでアネルギーやトレランス状態にあるリンパ球を活性化して複数の抗体を産生する状況が生じる場合がある。通常の方法では検出しにくい抗体が、実際は神経障害に深くかかわる可能性も否定できない。

ちなみに、脳炎症状を呈し、抗 Hu 抗体が陽性で、後に LEMS の存在に気づかれ、抗 VGCC 抗体も陽性であった自験例では、小細胞肺癌に対する化学療法と免疫療法で徐々に神経症状が改善し、数年後には腫瘍も神経症状もほぼ寛解した。この場合、神経症状に関与した多くの部分は抗 VGCC 抗体かもしれないが、抗 Hu 抗体のみを検出してその他の抗体の確認をしなければ、両者の併存が分からなかったかもしれない例を経験している。

細胞内抗原に反応する抗体での病態モデル

作製の試みもある。細胞内抗原である amphiphysin に対する抗体を含む血清をあらかじめ実験的アレルギー性脳脊髄炎を生じる T 細胞とともに動物に投与し、ステッフマン症候群様症候を呈したとの報告がある²⁷⁾。

一方で抗体分子、特に IgG は細胞内に入りうるが示されている。抗原の提示条件によっては核内にも入りうるのが抗核抗体で証明されている。Yo や Hu 抗原は、RNA や DNA に結合して細胞の代謝・維持に重要な機能を有する可能性のあるタンパク質であり、抗体が細胞内で抗原と出会う機会があれば細胞の代謝などに何らかの影響を及ぼす可能性が考えられる。この過程には、細胞表面に対する抗体を生じる場合に比べてより時間経過を要すると考えられ、神経症状発症時点ではすでに不可逆的な細胞傷害が生じている可能性も考えられ、治療に反応しにくい可能性も考えられる。

また、抗原の存在部位が細胞内の場合でも、条件によっては細胞外に表出することが知られている。SLE における抗核抗体での検討がなされており、ある条件、例えば紫外線照射などにより、細胞内・核内抗原は細胞表面に露出しうるとされる²⁸⁾。

おわりに

以上のように、細胞膜表面に発現する抗原を認識する抗体を生じる疾患群では、自己抗体が病態に直接的に関与し、抗体を除去する治療で症状の改善が得られる場合が多い。一方、細胞内抗原に対する抗体の場合、多くは抗体は診断マーカーとして有用ではあるが、直接病態にかかわる証拠が得られないことが多い。しかしながら、病態に直接関与する抗体が必ずしもとらえられていない可能性は残り、また細胞内抗原の発現様式や、細胞内抗原と交叉反応して認識される異なる抗原が細胞表面にある可能性もあり、いまだ不明の部

分が多いことも考慮の必要がある。

文 献

- 1) Dalmau J, et al: Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 61: 25-36, 2007.
- 2) Dalmau J, et al: Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 7: 1091-1098, 2008.
- 3) Pleasure D: Diagnostic and pathogenic significance of glutamate receptor autoantibodies. *Arch Neurol* 65: 589-592, 2008.
- 4) Takahashi Y, et al: Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. *Neurology* 61: 891-896, 2003.
- 5) 高橋幸利, 他: 抗 GluR 抗体と脳炎. *神経内科* 69: 350-358, 2008.
- 6) 田中恵子, 他: 奇形腫を伴う傍腫瘍性辺縁系脳炎における NMDAR 抗体の検討. 厚生労働科学研究費補助金(こころの健康科学研究事業) 2008 年度報告書, 2009.
- 7) Lang B, et al: Autoantibodies to ion channels at the neuromuscular junction. *Autoimmun Rev* 2: 94-100, 2003.
- 8) Kleopa K A, et al: Neuromyotonia and limbic encephalitis sera target mature Shaker-type K⁺ channels: Subunit specificity correlates with clinical manifestations. *Brain* 129: 1570-1584, 2006.
- 9) Pint A, et al: Human autoantibodies specific for α_{1A} calcium channel subunit reduce both P-type and Q-type calcium channels in cerebellar neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 8328-8333, 1998.
- 10) Nagado T, et al: Potassium current suppression in patients with peripheral nerve hyperexcitability. *Brain* 122: 2057-2066, 1999.
- 11) Rogers S W, et al: Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's emcephalitis. *Science* 265: 648-651, 1994.
- 12) Ganor Y, et al: Autoimmune epilepsy: distinct subpopulations of epilepsy patients harbor serum autoantibodies to either glutamate/AMPA receptor GluR3, glutamate/NMDA receptor subunit NR2A or double-stranded DNA. *Epilepsy Res* 65: 11-22, 2005.
- 13) Dambinova S A, et al: Blood test detecting autoantibodies to N-methyl-D-aspartate neuroreceptor for evaluation of patients with transient ischemic attack and stroke. *Clin Chem* 49: 1752-1762, 2003.
- 14) DeGiorgio L A, et al: A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-react with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus. *Nat Med* 7: 1189-1193, 2001.
- 15) Huerta P T, et al: Immunity and behavior: Antibodies alter emotion. *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 678-683, 2006.
- 16) Coesmans M, et al: Mechanisms underlying cerebellar motor deficits due to mGluR1-autoantibodies. *Ann Neurol* 53: 325-336, 2003.
- 17) Sillevs Smitt P, et al: Paraneoplastic cerebellar ataxia due to autoantibodies against a glutamate receptor. *N Engl J Med* 342: 21-27, 2000.
- 18) Adamus G: Autoantibody-induced apoptosis as a possible mechanism of autoimmune retinopathy. *Autoimmun Rev* 2: 63-68, 2003.
- 19) Tanaka K, et al: Passive transfer and active immunization with the recombinant leucine-zipper (Yo) protein as an attempt to establish an animal model of paraneoplastic cerebellar degeneration. *J Neurol Sci* 127: 153-158, 1994.
- 20) Tanaka M, et al: Trial to establish an animal model of paraneoplastic cerebellar degeneration with anti-Yo antibody. I. Mouse strains bearing different MHC molecules produce antibodies on immunization with recombinant Yo protein, but do not cause Purkinje cell loss. *Clin Neurol Neurosurg* 97: 95-100, 1995.
- 21) Sillevs Smitt P A, et al: Immunization with the paraneoplastic encephalomyelitis antigen HuD does not cause neurologic disease in mice. *Neurology* 45: 1873-1878, 1995.
- 22) Tanaka M, et al: Cytotoxic T cell activity against the peptide, AYRARALEL, from Yo protein of patients with the HLA A24 or B27 supertype and paraneoplastic cerebellar degeneration. *J Neurol Sci* 188: 61-65, 2001.

- 23) Albert M L, et al: Tumor-specific killer cells in paraneoplastic cerebellar degeneration. *Nat Med* 4: 1321-1324, 1998.
- 24) Tanaka K, et al: Cytotoxic T lymphocyte-mediated cell death in paraneoplastic sensory neuropathy with anti-Hu antibody. *J Neurol Sci* 163: 159-162, 1999.
- 25) Tanaka M, et al: Cytotoxic T cell activity against peptides of Hu protein in anti-Hu syndrome. *J Neurol Sci* 201: 9-12, 2002.
- 26) Dalmau J, et al: Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain* 127: 1831-1844, 2004.
- 27) Sommer C, et al: Paraneoplastic stiff-person syndrome: passive transfer to rats by means of IgG antibodies to amphiphysin. *Lancet* 365: 1406-1411, 2005.
- 28) Golan T D, et al: Enhanced membrane binding of autoantibodies to cultured keratinocytes of systemic lupus erythematosus patients after ultraviolet A irradiation. *J Clin Invest* 90: 1067-1076, 1992.

Understanding the Significance of Autoantibodies in Relation to Their Antigen Location Through Anti-NMDA Receptor Related Encephalitis

Keiko Tanaka

Department of Neurology, Kanazawa Medical University

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歯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ブ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、鑑別にあげることがある。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、不整脈など致命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

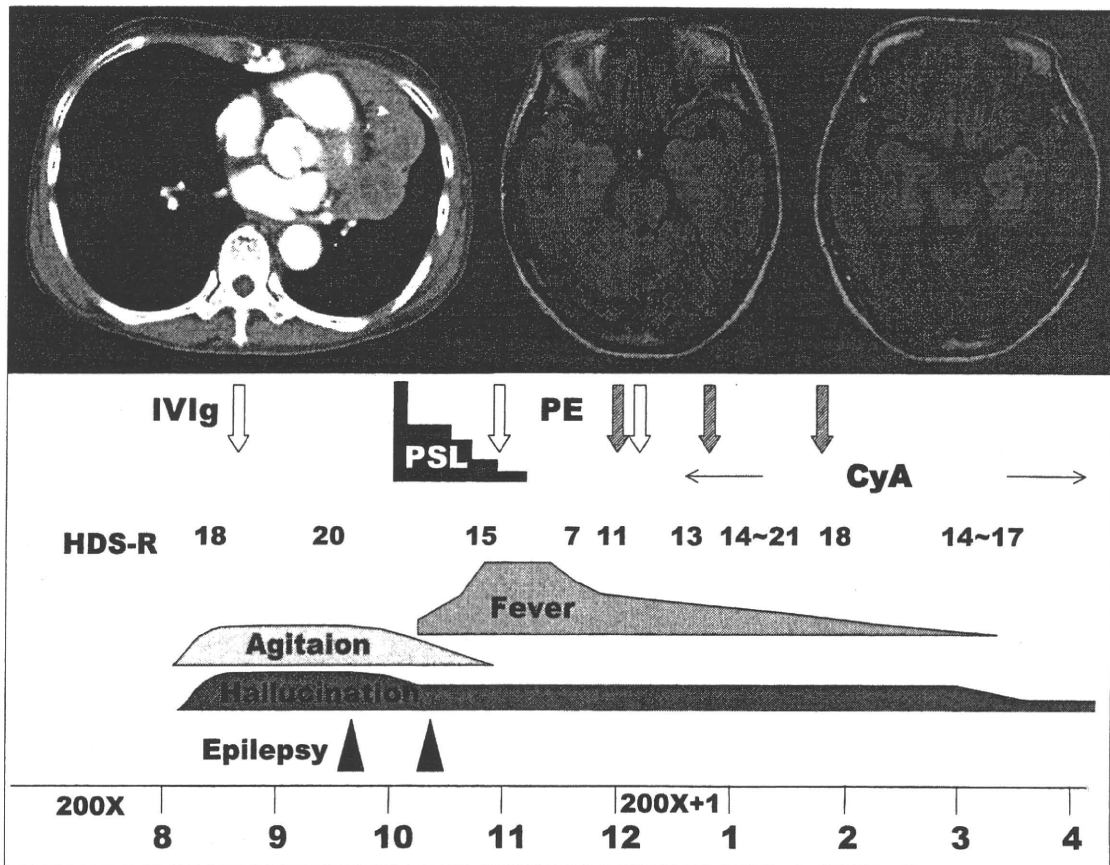


Fig. 1 Clinical courses of a 62 y.o. female patient (IgG anti-VGKC Abs 1,450pM). Chest contrast CT revealed an invasive thymoma. Cranial MRI showed bilateral hippocampal signal changes. Three standard courses of intravenous immunoglobulin (IVIg ; 2g/kg divided into five daily doses) were given and was 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

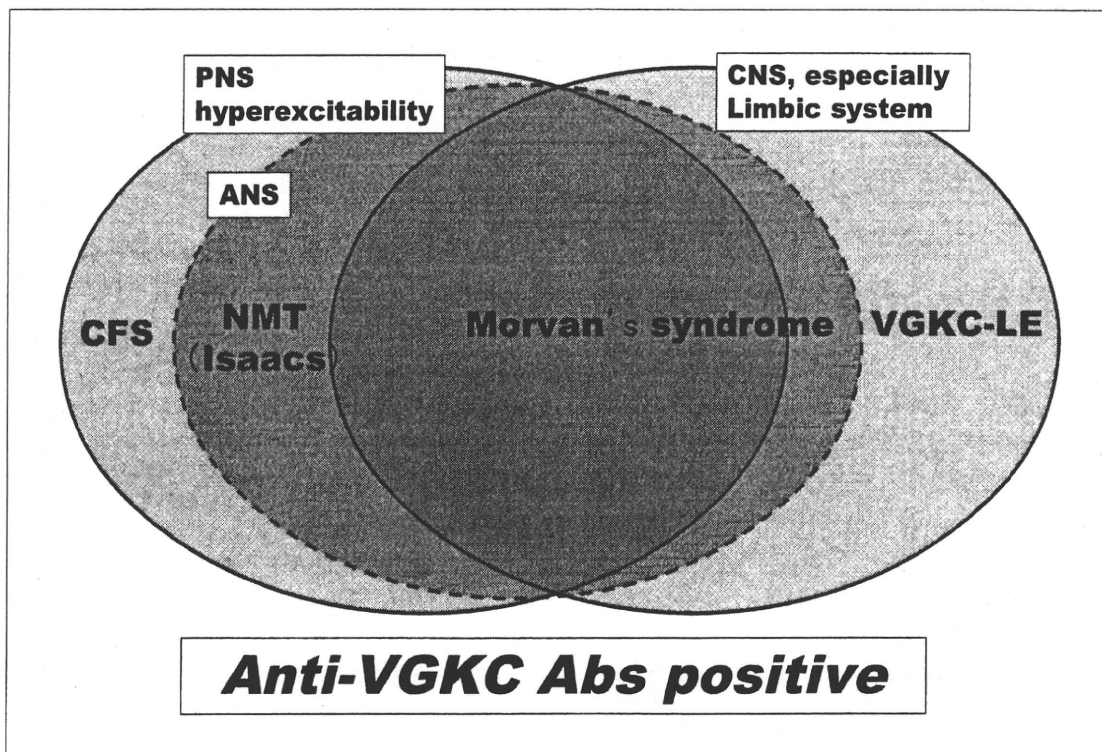


Fig. 2 This figure summarizes the relationship of immune-mediated potassium channelopathies in the central, autonomic and peripheral nervous systems, where anti-VGKC antibodies are clearly correlated with nerve hyperexcitability. The concept of immune-mediated potassium channelopathies in the neurological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

ヵ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

る治療が予後を規定する。

IV. 免疫関連K⁺チャネルパッチの広がり

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、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節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、通常の特症療法、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の特徴的症状である発汗障害、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。