

免疫グロブリン大量療法などの免疫治療によく反応し比較的予後良好とされている。

2010 年、抗 VGKC 抗体の真の抗原が LGI-1 (leucine-rich glioma inactivated 1 protein)、Caspr-2 (contactin-associated protein-2) であることが報告され<sup>34)</sup>、抗 VGKC 抗体は、抗 VGKC 複合体抗体と呼ばれるようになった。さらに、抗 VGKC 複合体抗体の標的抗原による臨床病型の違いが明らかになり、Irani らは、LGI-1 を標的抗原とする抗 VGKC 複合体抗体関連辺縁系脳炎に特徴的な発作を faciobrachial dystonic seizures (FBDS) と名付けた<sup>5)</sup>。

我々は、FBDS を呈した抗 VGKC 複合体 (LGI-1) 抗体関連辺縁系脳炎の症例を経験したため、考察を加えて報告する。

## 症 例

**患者：**67 歳 男性

**既往歴：**出生発達の異常なし。熱性けいれんなし。糖尿病。

60 歳頃切除した胃ポリープが癌だったことを契機にうつになったが、半年で軽快した。

**家族歴：**てんかんはなかった。妹が胃癌で 61 歳死亡。母認知症。

**現病歴：**先行感染症はなかった。X-1 年 7 月全身の強直間代けいれんが出現し、腰椎圧迫骨折を合併した。同年 9 月、10 月にも強直間代けいれんが出現し、他院に精査入院した。入院中海外在住の娘や遠方に住む父が自宅にいと妻に話すことがあった。また、気分が高揚し他の入院患者に話しかけてまわり、妻は性格が変わったように感じた。脳炎の可能性を疑われ、髄液検査を施行されたが、異常なかった。アルコール多飲歴からアルコール性脳症、症候性てんかんを疑われ、バルプロ酸 (VPA) 800 mg/日、フェニトイン (PHT) 300 mg/日が投与された。寝酒の習慣がありアルコールを摂取しないと眠れず、不眠症と精神症状に対し、リスペリドン 2 mg/日が開始された。また入院中に低ナトリウム血症を指摘され、塩化ナトリウムの内服 (2 g/日) が開始された。

退院後物忘れが目立ちだした。パソコンのパスワードを思い出せず、親戚に会っても誰かわから

なかった。会社を退職した知人に会ったときは、退職したことを忘れていた。通いなれた道順が分からなくなることがあった。

12 月頃腹部から何かこみあげて息がつまる症状が数秒間出現するようになった。循環器疾患を疑われ、ホルター心電図、心エコー検査をうけたが異常なく、原因は不明だった。腹部からこみあげて息がつまる症状は、徐々に回数が増加し、1 日に数十回になり、症状が強いときは同時に左手の強直や左口角のひきつれを伴うようになった。このため、X 年 1 月当院外来を受診した。腹部からこみあげ息がつまる症状から内側側頭葉てんかんを疑われ、カルバマゼピン (CBZ) 100 mg/日を開始された。200 mg/日まで増量し、3 月には腹部からこみあげ息がつまる発作が消失した。同時期、多弁になり気分の高揚がみられた。3 月下旬、四肢中心に発疹が出現した。CBZ による薬疹と診断し CBZ を中止したところ、腹部からこみあげ息がつまる発作が再発した。ゾニサミド (ZNS) 200 mg/日を開始されたが改善なく、クロバザム (CLB)、ニトラゼパム (NZP) を併用し、発作時にジアゼパム (DZP) 5 mg を内服したが、発作は減少しなかった。

X 年 4 月 8 日上記の発作が 15 分毎に出現し、DZP 5 mg を同日 2 回内服した後傾眠状態になり、当院に精査入院した。

**入院時身体所見：**血圧 156/96 mmHg と上昇し、体温は 35.4℃ と低下していた。意識レベルは JCS II-10 と傾眠で、診察中眠りこんでしまった。一般身体所見は異常なかった。神経学的には、脳神経、運動系、感覚系は異常なく、閉眼閉脚立位は可能だった。姿勢は軽度前傾で、歩行に問題なかったが、継足歩行でふらつきがみられた。自律神経系は、流涎が頻繁にみられた。夜間の排尿回数が 3~4 回と多く、排尿開始遅延、尿失禁を認めた。排便は 1 回/日だった。睡眠に関しては、入眠困難、中途覚醒を認めた。起立性低血圧、発汗異常はなかった。

**入院後経過：**検査所見；血算、肝機能、腎機能は正常だった。血清ナトリウム 128 mEq/l と低下していたが、慢性経過で生じた低ナトリウム血症であり、意識障害の原因としては否定的と考えた

血糖、カルシウム、アンモニア、甲状腺ホルモン、ビタミン B<sub>1</sub>、ビタミン B<sub>12</sub>、葉酸は正常で、意識障害の原因となる異常を認めなかった。既往に糖尿病があり、HbA1c は 6.2% と軽度上昇していた。各種自己抗体(ds-DNA IgG、Sm、SS-A/Ro、SS-B/La、サイログロブリン、マイクログローム、glutamic acid decarboxylase) は陰性、腫瘍マーカー (CEA、NSE、PSA) は正常だった。脳波検査では、基礎律動は 11 Hz  $\alpha$  波が後頭部優位に出現し、徐波を含め突発性異常を認めなかった。脳髄膜炎の鑑別のため施行した髄液検査では、細胞数は 3.6/ $\mu$ l で正常、蛋白は 42 mg/dl と軽度上昇していた。IgG index は 0.49 と正常で、オリゴクローナルバンドは陰性だった。頭部 MRI (Fig. 1 A、1B) では、軽度の前頭葉萎縮以外に異常所見を認めなかった。

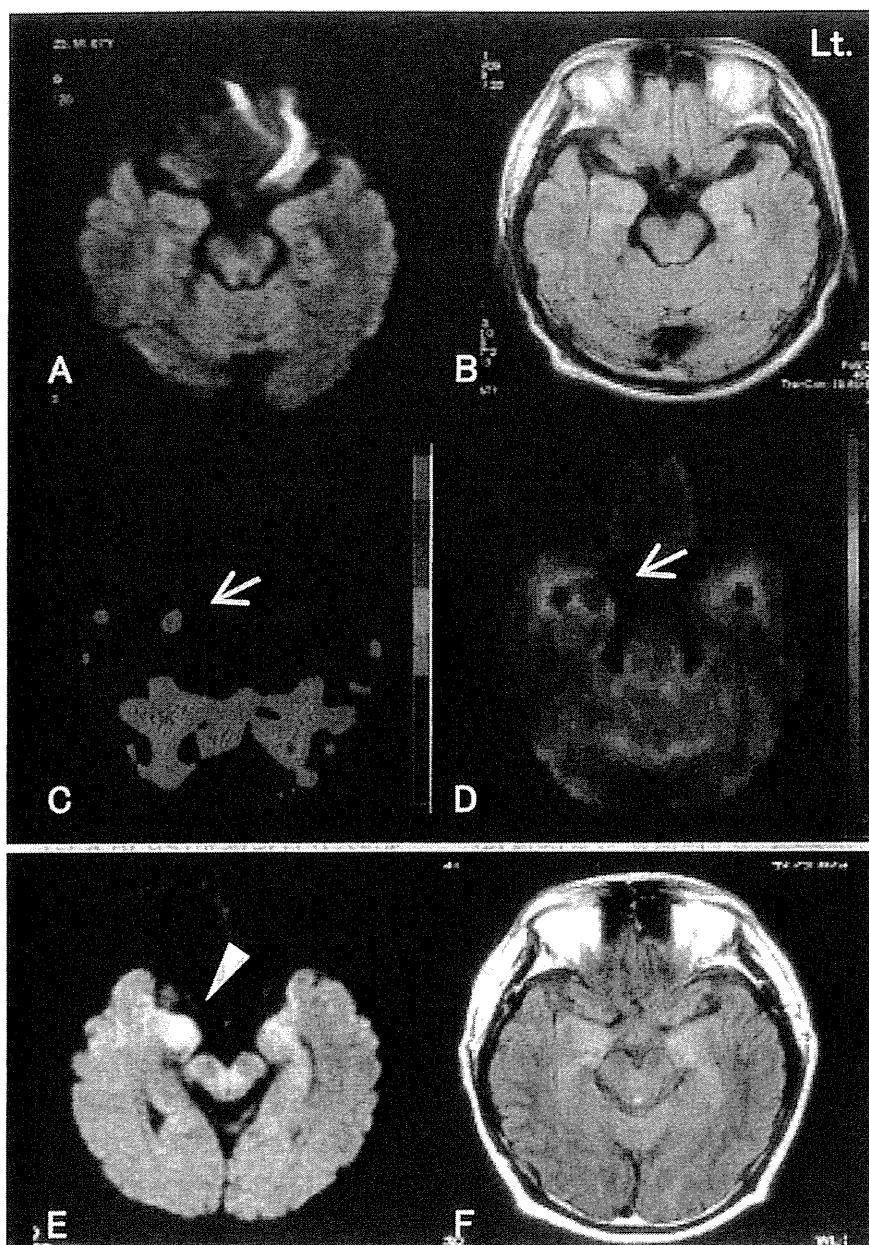
第 3 病日には、意識清明になり見当識障害も改善し、Mini-Mental State Examination は 29/30 点と良好だった。腹部からこみあげ息がつまる発作は、1 日を通して出現したが、睡眠から覚醒後に多い傾向があり、入眠中に発作が生じることもあった。驚愕や怒りなどの情動で誘発された。会話中に発作が出現すると、直前に話していた内容を忘れることがあった。発作が強い時は、顔面をしかめ左手の強直を伴い (Fig. 2)、食事中は左手に持った食器から食物をこぼすことがあった。また、歩行時に発作が生じると足が前に出ず転びそうになった。入院中に発作回数が徐々に増加し、多い時には 1 日 180 回にのぼった。

発作に加え、逆行性健忘がみられ、海外旅行をしたことや息子の結婚式の場所を思い出せなかった。前向き健忘も頻繁にあり、院外外出から帰院した数時間後に同日外出したことを忘れていた。また、会話が迂遠で、一つの事柄を説明するのに数分から数十分を要した。入院中数時間昏迷状態になるエピソードがあり、場所は正答できるが、日付が答えられなかった。発作間欠期も流涎のため、会話中何度も口をぬぐわねばならなかった。中途覚醒も頻回で、1 時間毎に覚醒し、睡眠薬を変更増量しても効果なく、熟眠感がえられず気分が沈み臥床がちになった。姿勢は前傾で歩行時軽度のふらつきがあり、人混みでは転倒防止のため杖

を使用した。発作が 1 日 100 回以上出現していた 6 月には歩行中に足がつり、夜間尿失禁することがあった。

長時間ビデオ脳波モニタリング検査を施行し、こみあげ息がつまる発作が捕捉されたが、発作時にてんかん性放電を認めなかった (Fig. 2)。発作に対し VPA、PHT、ZNS、CZP、CLB、NZP は無効で、6 月からラモトリギン (LTG) 50 mg/日を開始した。低ナトリウム血症に関しては、血清ナトリウム 122 mEq/l、血清浸透圧 244 mOsm/kg、尿中ナトリウム 87 mEq/l、尿浸透圧 414 mOsm/kg、血清 ADH 1.5 pg/ml、Cre 0.64 mg/dl の値から、バゾプレシン分泌過剰症 (SIADH) の診断基準をみたし<sup>6)</sup>、SIADH と診断した。6 月に血清ナトリウム値が 120 mEq/l 台前半まで低下したため、塩分内服を 6 g/日に増量し、水分制限 (800 ml/日) を行った。血圧は 150~160/80~90 mmHg と高値が続き、アムロジピン 2.5 mg/日を開始した。発作回数は、LTG を 150 mg/日まで増量した頃から減少し始め、8 月には発作が消失した。同時に睡眠中の中途覚醒回数が減少し熟眠感が得られ、睡眠薬を減量できた。流涎がなくなり、低ナトリウム血症、高血圧も改善し塩化ナトリウム、降圧剤の内服を中止した。しかし、発作回数減少とともに、気分が高揚し活動的になり、会話に駄洒落が多くなった。一時退職まで考えていた仕事への意欲を語り出した。

発作に加え、健忘症、気分障害、睡眠障害、排尿障害、唾液分泌過多、低ナトリウム血症を合併しており、多彩な精神・神経症状から自己免疫性辺縁系脳炎を疑い、自己抗体を測定したところ、抗 VGKC 複合体抗体が 1,338.6 pM と上昇しており (正常 < 100 pM)、Cell-based assay にて LGI-1 を発現させた細胞膜表面に反応を示すことから、抗 VGKC 複合体 (LGI-1) 抗体関連辺縁系脳炎と診断した。当院入院時の頭部 MRI 検査 (Fig. 1A、1B) では異常所見はなかったが、X-1 年 10 月に他院で撮影された頭部 MRI 拡散強調画像 (Fig. 1E) では、右側頭葉内側に高信号病変を認めた。さらに <sup>99m</sup>Tc-ethylcysteinate dimer single photon emission computed tomography (<sup>99m</sup>Tc ECD-SPECT) (Fig. 1C)、頭部 2-deoxy-2-[<sup>18</sup>F] fluoro-



**Fig. 1** Brain images of the patient.

A, B, C and D performed on admission (April X). E and F performed six months before admission (October X-1).

(A) Diffusion-weighted image (DWI) of magnetic resonance imaging (MRI) shows no lesion.

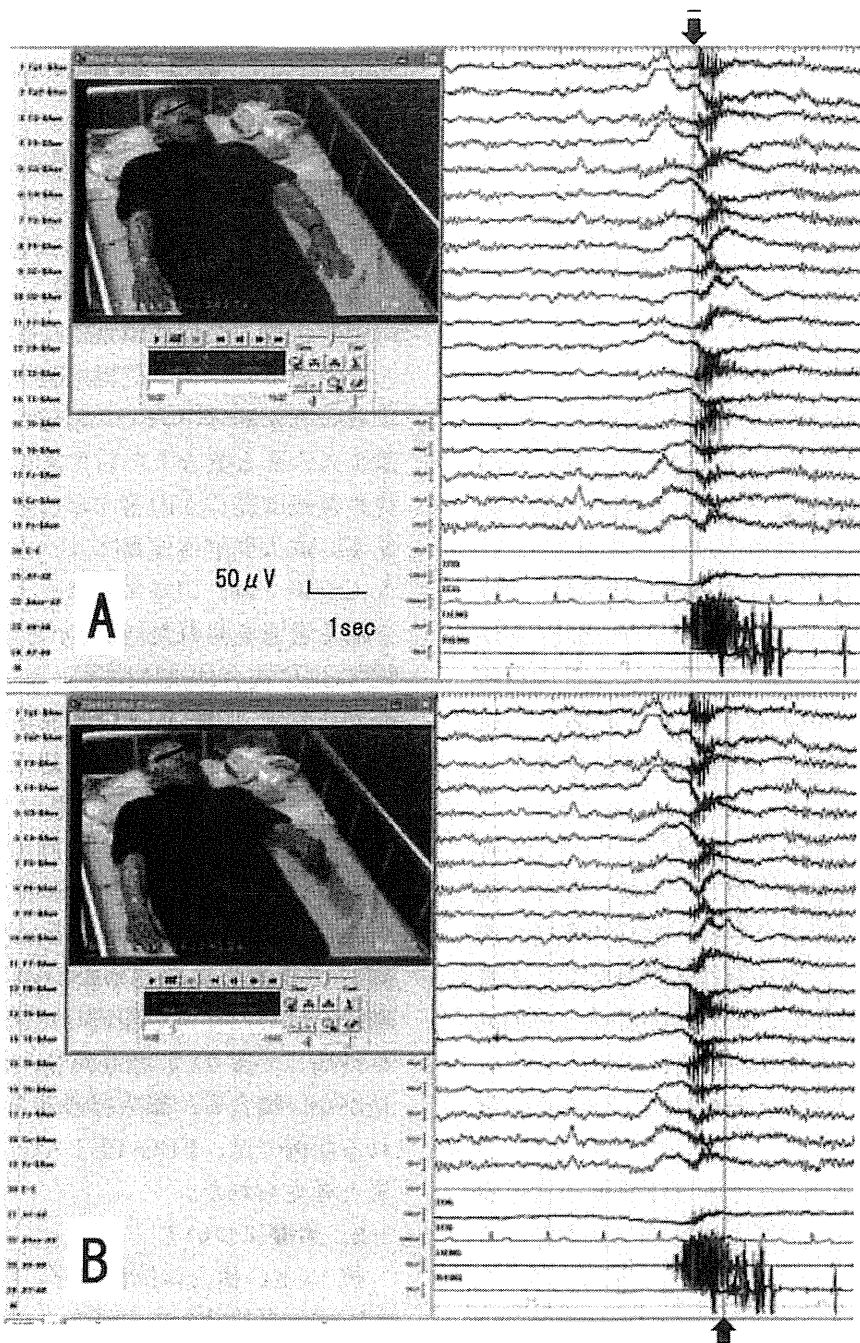
(B) Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) image of MRI shows no lesion.

(C)  $^{99m}\text{Tc}$ -ethylcysteinate dimer SPECT (ECD-SPECT) image shows hyperperfusion in right medial temporal lobe (arrow).

(D) 2-deoxy-2- $^{18}\text{F}$  fluoro-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) image depicts nodular increased uptake in right medial temporal lobe (arrow).

(E) DWI of MRI shows hyperintensity in right medial temporal lobe (arrowhead).

(F) FLAIR image of MRI shows no lesion.



**Fig. 2** Ictal video recording and EEG.

A: No paroxysmal abnormalities are observed at ictal onset ( ↓ ). B: Left upper arm is raised due to dystonia and face is grimacing ( ↑ ).

D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) (Fig. 1D) で、右側頭葉内側に結節状の集積増加を認めた。画像上海馬扁桃体に病変を認め、本症の画像所見と合致していた。発作は消失していたが、前向きおよび逆向性健忘は改善しておらず、辺縁系脳炎の活動性が残存していると判断し、

ステロイドパルス療法（コハク酸メチルプレドニゾン 1g×3日間）を施行した。

抗 VGKC 複合体抗体関連辺縁系脳炎は、非腫瘍性とされているが、悪性腫瘍の報告があることから腫瘍の検索を行った。他院で全身造影 CT、上下部消化管内視鏡検査、腹部エコー、甲状腺エコー

を施行され、下部消化管内視鏡検査で、横行結腸に 15×12×10 mm の早期大腸癌（高分化管状腺癌）を認めた。内視鏡的粘膜切除術を施行され、粘膜下層への浸潤はなく切除された組織の断端は陰性だった。全身 FDG-PET でも、腫瘍を疑う所見はなかった。

## 考 察

### 1. 診断と発作症状について

抗 VGKC 複合体抗体関連辺縁系脳炎は、Buckley ら<sup>7)</sup>によりはじめて報告された。その後、2004 年 Vincent ら<sup>1)</sup>、Thieben ら<sup>2)</sup>がそれぞれ本症を報告し、非腫瘍性の自己免疫性脳炎として確立した。抗 VGKC 複合体抗体が関与する神経疾患は、辺縁系脳炎以外に、末梢神経疾患としての Isaacs 症候群（後天性ニューロミトニア）<sup>8,9)</sup>、末梢及び中枢神経疾患としての Morvan 症候群<sup>10)</sup>があり、抗 VGKC 複合体抗体関連神経疾患の概念が確立している。

本例は、数秒間腹部からこみあげ息がつまる症状が 1 日数十回と頻回に出現し、驚愕、怒り、悲しみなどの感情変化で誘発され、発作出現時に脳波異常を伴わず、てんかん発作と精神症状との鑑別が困難だった。しかし、繰り返す症状が毎回同じであり、抗てんかん薬が有効だったことから、腹部からこみあげ息がつまる症状は、てんかん発作と考えた。

Irani らは、抗 VGKC 複合体抗体関連辺縁系脳炎患者において、3~5 秒間と短時間に顔面をしかめ、上腕を強直させる発作症状が 1 日数十回と頻回に生じることを報告し<sup>11)</sup>、同症状を faciobrachial dystonic seizure (FBDS) と名付けた<sup>5)</sup>。FBDS 患者 29 人中発作時脳波でてんかん性異常を認めたのは、7 人 (focus : frontotemporal n=2、frontal n=2、temporal n=3) で、残り 22 人は発作時てんかん性放電を認めなかった。また FBDS は、high emotion または音刺激で誘発される点からも本例の発作と共通点がみられ、本例は FBDS を呈していたと考えられた。

さらに、Irani らは、抗 VGKC 複合体抗体の標的抗原による臨床病型の違いを報告した。FBDS または辺縁系脳炎患者を呈する患者の自己抗体が結

合する VGKC 複合体蛋白は LGI-1 であり Neuromyotonia または Morvan 症候群を呈す患者の自己抗体が結合する VGKC 複合体蛋白ほとんどが Caspr-2 だった<sup>12)</sup>。本例の抗 VGKC 複合体抗体の標的抗原は、LGI-1 であることからかになっており、Irani らの報告と合致して

た。近年、成人発症側頭葉てんかんや治療抵抗性てんかん患者の中に、辺縁系脳炎の症例が含まれていることが報告されている<sup>13-16)</sup>。従来の内側側頭葉てんかんと異なり、抗てんかん薬に抵抗性で免疫治療で発作が改善することから診断は重要である。成人発症側頭葉てんかんや治療抵抗性てんかん症例では、辺縁系脳炎を考慮し精査する必要があると考えられた。精査する際の注意点として抗 VGKC 複合体抗体関連辺縁系脳炎では、髄液検査が正常で、頭部 MRI で異常所見を認めない症例がみられることである。辺縁系脳炎を疑われ、液検査、頭部 MRI を施行されても異常がないため、辺縁系脳炎は否定的と判断され、さらなる検査が行われない可能性がある。Fauser らは、VGKC 複合体抗体関連辺縁系脳炎患者で、頭部 MRI で異常所見を認めないが FDG-PET で増強を認めた症例を報告し、FDG-PET の有用性を指摘しており<sup>17)</sup>、髄液検査、頭部 MRI で異常所見がない場合も、臨床経過から辺縁系脳炎が疑われる症例では、FDG-PET や自己抗体の検索が重要と考えられた。

### 2. 治療について

抗 VGKC 複合体抗体関連辺縁系脳炎は、抗てんかん薬に抵抗性とされているが、抗てんかん薬に反応し、免疫治療を行わず寛解した症例も少く報告されている<sup>2,7,17,18)</sup>。その機序として、Buckley らが使用した VPA<sup>7)</sup>や、Gast らが使用した carbamazepine<sup>18)</sup>は、histone deacetylase inhibitor としての作用を有し<sup>19,20)</sup>、免疫系に影響したと推定されている。また、VPA、CBZ、PHT、vigabatrin、levetiracetam、DZP は、液性及び細胞性免疫を調整することが報告されている<sup>21)</sup>。本例は、I 開始後てんかん発作だけでなく、流涎、不眠、低ナトリウム血症、高血圧が改善したことから、LTI が抗てんかん作用だけでなく、免疫調整作用

を有する可能性があるが、LTG の免疫系への作用に関する報告は、検索した限りでは見られず、現在のところ不明である。

Gast らは、自然寛解した症例では抗 VGKC 複合体抗体価が低かったことから、症状が軽度で抗 VGKC 複合体抗体価が低値の症例では、自然寛解する可能性を考慮し免疫治療を見送るとしている<sup>18)</sup>。本例は LTG 開始後 X 年 8 月には発作が消失したが、その時の抗 VGKC 複合体抗体価は、1,021.9 pM と高く、前値 (X 年 6 月 1,338.6 pM) と比較し低下は軽度であり、抗てんかん薬のみの治療では不十分であり、臨床症状、抗 VGKC 複合体抗体価などから総合的に判断し、免疫治療が必要と考えられた。

抗 VGKC 複合体 (LGI-1) 抗体関連辺縁系脳炎に FBDS を合併した症例を経験した。FBDS は持続時間が数秒と非常に短く、てんかん発作と認識されずに見過ごされる可能性があるが、FBDS を認識することで抗 VGKC 複合体 (LGI-1) 抗体関連辺縁系脳炎の診断につながると考えられ、注意深い観察が重要である。

謝辞：抗 VGKC 複合体抗体を検索して頂きました自然科学研究機構生理学研究所細胞器研究系生体膜研究部門 深田正紀先生、悪性腫瘍の検索をして頂きました東京医科歯科大学医学部附属病院老年病内科 豊島堅志先生に深謝申し上げます。

## 文 献

- 1) Vincent A, Buckley C, Schott JM, Baker I, Dewar BK, Detert N, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004; 127: 701-712.
- 2) Thieben MJ, Lennon VA, Boeve BF, Aksamit AJ, Keegan M, Vernino S. Potentially reversible autoimmune limbic encephalitis with neuronal potassium channel antibody. *Neurology* 2004; 62: 1177-1182.
- 3) Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, Graus F, Bataller L, Balice-Gordon R, et al. Investigation of LGI-1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol* 2010; 9: 776-785.
- 4) Irani SR, Alexander S, Waters P, Kleopa KA, Pettingill P, Zuliani L, et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain* 2010; 133: 2734-2748.
- 5) Irani SR, Michell AW, Lang B, Pettingill P, Waters P, Johnson MR, et al. Faciobrachial dystonic seizures precede LGI-1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2011; 69: 892-900.
- 6) バゾプレシン分泌過剰症 (SIADH) の診断と治療の手引き (平成 21 年度改訂). 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業. 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班. 平成 21 年度 総括・分担研究報告書. 2010.
- 7) Buckley C, Oger J, Clover L, Tüzün E, Carpenter K, Jackson M, et al. Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2001; 50: 73-78.
- 8) Sinha S, Newsom-Davis J, Byrne N, Lang B, Vincent A, Mills KR. Autoimmune aetiology for acquired neuromyotonia (Isaacs' syndrome). *Lancet* 1991; 338: 75-77.
- 9) Arimura K, Sonoda Y, Watanabe O, Nagado T, Kurono A, Tomimitsu H, et al. Isaacs syndrome as apotassium channelopathy of the nerve. *Muscle Nerve* 2002; Suppl 11: S 55-58. Review.
- 10) Shillito P, Molenaar PC, Vincent A, Leys K, Zheng W, van den Berg RJ, et al. Acquired neuromyotonia: Evidence for autoantibodies directed against K<sup>+</sup> channels of peripheral nerves. *Ann Neurology* 1995; 38: 714-722.
- 11) Irani SR, Buckley C, Cockrell OC, Rudge P, Johnson MR, Smith S. Immunotherapy-responsive seizure like episodes with potassium channel antibodies. *Neurology* 2008; 71: 1647-1648.
- 12) Irani SR, Alexander S, Waters P, Kleopa KA, Pettingill P, Zuliani L, et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain* 2010; 133: 2734-2748.
- 13) Bien CG, Elger CE. Limbic encephalitis: a cause of temporal lobe epilepsy with onset in adult life. *Epilepsy Behav* 2007; 10: 529-538.
- 14) Soeder BM, Gleissner U, Urbach H, Clusmann H, Elger CE, Vincent A, et al. Causes, presentation and outcome of lesional adult onset mediotemporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 894-

- 899.
- 15) Barajas RF, Collins DE, Cha S, Geschwind MD. Adult-onset drug-refractory seizure disorder associated with anti-voltage-gated potassium-channel antibody. *Epilepsia* 2010; 51: 473-477.
- 16) Vincent A, Irani SR, Lang B. The growing recognition of immunotherapy-responsive seizure disorders with autoantibodies to specific neuronal proteins. *Curr Opin Neurol* 2010; 23: 144-150.
- 17) Fauser S, Talazko J, Wagner K, Ziyeh S, Jarius S, Vincent A, et al. FDG-PET and MRI in potassium channel antibody-associated non-paraneoplastic limbic encephalitis: correlation with clinical course and neuropsychology. *Acta Neurol Scand* 2005; 111: 338-343.
- 18) Gast H, Schindler K, Z'graggen WJ, Hess CW. Improvement of non-paraneoplastic voltage-gated potassium channel antibody-associated limbic encephalitis without immunosuppressive therapy. *Epilepsy Behav* 2010; 17: 555-557.
- 19) Singh G, Driever PH, Sander JW. Cancer risk in people with epilepsy: the role of antiepileptic drugs. *Braint* 2005; 128: 7-17.
- 20) Nencioni A, Beck J, Werth D, Grünebach F, Patrone F, Ballestrero A, et al. Histone deacetylase inhibitors affect dendritic cell differentiation and immunogenicity. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 3933-3941.
- 21) Beghi E, Shorvon S. Antiepileptic drugs and the immune system. *Epilepsia* 2011; 52 Suppl 3: 40-44.

## Summary

### **A Case of Anti-voltage-gated Potassium Channel Complex (LGI-1) Associated Limbic Encephalitis Manifesting Faciobrachial Dystonic Seizures**

Yoshiko Murata<sup>1)</sup>, Osamu Watanabe<sup>2)</sup>, Go Taniguchi<sup>1)</sup>, Maya Yanase<sup>1)</sup>,

Shunsuke Takagi<sup>3)</sup>, Yasuko Nakamura<sup>4)</sup>, Yutaka Watanabe<sup>1)</sup>, Masako Watanabe<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Psychiatry, National Center Hospital of Neurology and Psychiatry

<sup>2)</sup>Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

<sup>3)</sup>Department of Psychiatry, Tokyo Medical and Dental University Hospital of Medicine

<sup>4)</sup>Department of Pediatrics, National Defense Medical College Hospital

A patient with elderly onset temporal lobe epilepsy also manifested amnesia, mood disorder, sleep disorder, urination disorder, and salivary hypersecretion. Anti-voltage-gated potassium channel (VGKC)-complex (leucine-rich glioma inactivated 1 protein : LGI-1) antibody was positive, leading to a diagnosis of anti-VGKC complex (LGI-1) antibody-associated limbic encephalitis (VGKC-LE). This patient had seizures of choking and grimacing face lasting several seconds more than 100 times a day, sometimes with left dystonic upper limb. Irani et al. reported that among VGKC-LE patients, those with anti LGI-1 antibody manifest faciobrachial seizures (FBDS) with grimacing face and dystonic limbs of 3-5 second durations. The present case is the first reported in Japan indicating a relationship between anti-LGI-1 antibody and FBDS.

**J. Jpn. Epil. Soc. 2012; 30: 43-50**

(received: December 12, 2011, 1st revised: January 27, 2012, accepted: February 6, 2012)

# 抗 VGKC 抗体

渡邊 修  
わた なべ おさむ

鹿児島大学医学部歯学部附属病院  
脳神経センター神経内科講師

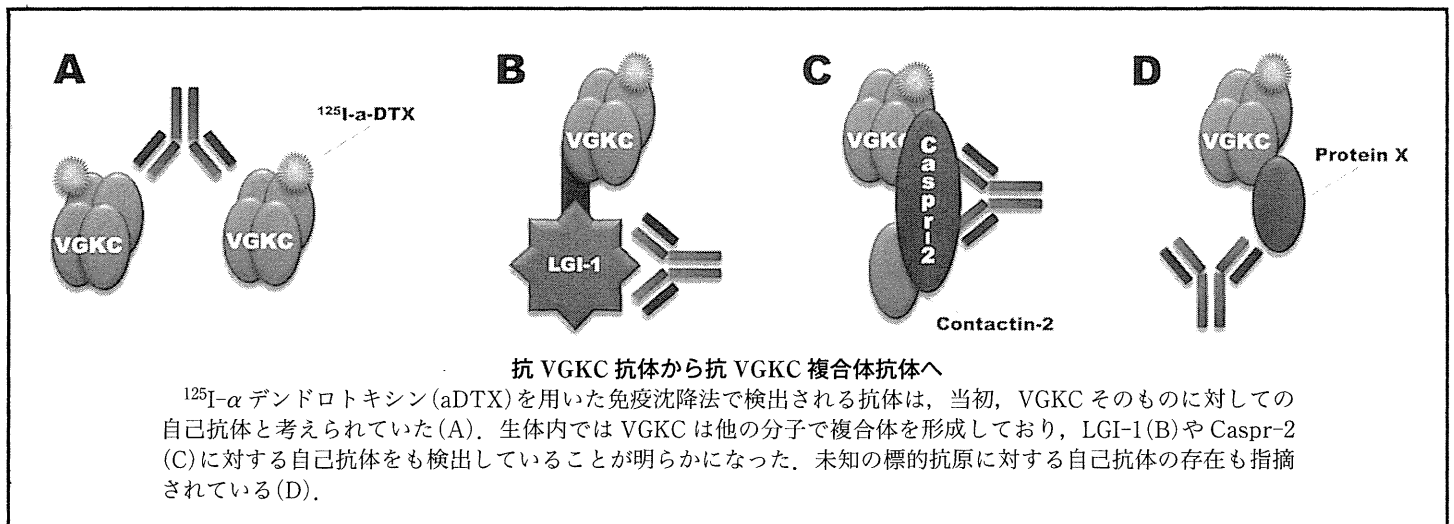
## 抗 VGKC(複合体)抗体とは

抗 VGKC 抗体は、末梢神経の過剰興奮による筋けいれんや発汗過多を主張とする Isaacs 症候群の疾患マーカーとして同定された自己抗体である。スクリーニング測定は、下記の手順で行われる。家兔脳ホモジネートをジギトニンで可溶化した後、電位依存性カリウムチャンネル(voltage-gated potassium channel: VGKC)のリガンドである<sup>125</sup>I- $\alpha$ デンドロトキシンでラベルする。一次抗体として至適濃度に希釈した被験者 IgG(血清)を反応させ、二次抗体として抗ヒト IgG 抗体を多量に添加することによって生じる沈降物(ペレット)の放射線量を定量する。VGKC そのものに対する抗体を測定するアッセイ系としてデザインされていたが、実際は、VGKC は leucine rich glioma inactivated protein 1(LGI-1)や contactin associated protein 2(Caspr-2)等と複合体を形成しており、これらに対する自己抗体も検出可能で(図)、このアッセイ系で検出される自己抗体を総称して抗 VGKC 複合体抗体と呼ぶ。上記の radioimmunoassay でスクリーニング後に、LGI-1 や

Caspr-2 の遺伝子を導入した cell line と被験者血清(IgG)を用いた免疫化学的手法 cell-based assay で質的検討が行われる。

## 抗 VGKC 抗体の神経終末での作用機序

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ている。① 抗 VGKC 抗体は、補体が存在しない条件下で神経細胞の K<sup>+</sup>電流を抑制する<sup>1)</sup>。すなわち補体介在性のチャンネル蛋白の破壊ではない。② 抗 VGKC 抗体は VGKC の膜電位の応答性や単一チャンネル電流の大きさに影響を及ぼさない。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、細胞膜表面上の VGKC の総数を減じ、総和として VGKC の機能を抑制する<sup>2)</sup>。③ この VGKC の総数の減少は、二価の VGKC 抗体と二個の VGKC 蛋白との cross-linking により生じる<sup>3)</sup>。一方、LGI-1 抗体や Caspr-2 抗体については作用機序は不明である。





## 関連する疾患

Isaacs 症候群は持続性の四肢・軀幹の筋けいれん、ミオキミア、ニューロミオトニアを主徴とする疾患であり、1961年に初めて記載された。1991年、患者血清中に末梢神経の過剰興奮を引き起こす抗体の存在が発見され、本疾患が後天性免疫性神経疾患であることが明らかになり、その後VGKCに対する自己抗体が関与することが明らかになった<sup>4)</sup>。Isaacs 症候群の中心となる症候は末梢運動神経の過剰興奮性によるものであり、四肢・軀幹に見られる筋けいれん、筋硬直、ニューロミオトニア(叩打性ミオトニアを認めない神経由来の筋弛緩遅延)と、ミオキミア、線維束れん縮などの不随意運動を特徴とする。これらの運動症状は運動負荷、虚血、寒冷で増強し、睡眠でも消失しない。また、遠位部の神経ブロックでも消失しないことが多く、血液神経関門が脆弱な神経終末が主な責任病変部位と考えられている。運動症状のみならず疼痛、しびれ感などの感覚異常もしばしば見られる。時に complex regional pain syndrome 様の激しい痛みと、皮膚色調異常などで発症する例もある。その他に自律神経の興奮性異常によると思われる発汗過多、皮膚色調の変化、高体温を示す場合もある。筋電図検査では、安静時に doublet, triplet, multiplet などの myokymic discharge や fasciculation potential, neuromyotonic discharge を認める。約30%の症例で抗VGKC複合体抗体陽性である。

Morvan 症候群は、①末梢神経の過剰興奮を特徴とする筋けいれんなどの症状、②不整脈、重度の便秘、尿失禁、発汗過多、流涙・流涎過多などの多彩な自律神経症状、③重度の不眠、複雑な夜間異常行動、幻覚、記憶力障害などの中樞神経症状を特徴とする疾患で、1890年に myofibrillary chorea と記載された。2001年、Morvan 症候群の1例で抗VGKC抗体が陽性であり、血漿交換により症状の改善が認められ、Morvan 症候群が抗VGKC抗体関連の免疫性神経疾患であることが指摘された<sup>5)</sup>。Morvan 症候群は極めてまれな疾患で、最初の報告から100年以上を経過しているが、症例報告が散見されるだけで多数例の検討はされていなかった。最近、英国を中心に29例のMorvan 症候群患者について臨床的および血清学的検討が行われた<sup>6)</sup>。圧倒的に男性に多く(27/29, 93.1%)、末梢神経の中

核症状であるニューロミオトニアは全例で認められ、およそ6割の患者で「足が焼けつくような」神経原性の疼痛が認められた。自律神経系の代表的な症状は発汗過多(25/29, 86.2%)と血圧変動など心血管系の不安定(14/29, 48.3%)であった。中枢神経系では約9割の患者で不眠が認められた。腫瘍合併は11例(37.9%)で認められ、多くが胸腺腫であった。血清学的診断を行った27例中15例(55.6%)が、検討した Caspr-2 抗体、LGI-1 抗体、Contactin-2 抗体のうち2つ以上の自己抗体を有していた。3抗体とも有する3例は全例で頻脈、血圧の変動などの自律神経症状を呈していた。体重減少、重症筋無力症、および腫瘍合併は Caspr-2 抗体に関連し、妄想・幻覚・情動高揚などの中樞神経症状はLGI-1抗体に、より依存していた。LGI-1抗体陽性18例中7例で低ナトリウム血症を合併していた。

また、Morvan 症候群とは臨床像の異なる自己免疫性辺縁系脳炎に抗VGKC抗体が関与する一群があることが明らかになった。その臨床像は、①亜急性の経過で進行する近時記憶障害や見当識障害を呈し、②極期にてんかんを合併し、③両側または片側の側頭葉内側にMRIの信号異常を認め、④髄液異常はまれで、⑤高頻度に抗利尿ホルモン(ADH)分泌異常症候群(SIADH)による低ナトリウム血症を合併するものの、筋けいれんなどの末梢神経の過剰興奮症状はなく、⑥ステロイドや血漿交換、および免疫グロブリン大量療法などの免疫療法によく反応するというものであった<sup>7)</sup>。当初、抗VGKC抗体関連辺縁系脳炎(VGKC-LE)の疾患概念が提唱された。なぜ同一の抗体(抗VGKC抗体)が異なる疾患(Isaacs 症候群、Morvan 症候群、VGKC-LE)を引き起こすのか、疑問が残った。2010年、異なる2施設から<sup>8,9)</sup>、多くのVGKC-LEの真の自己抗体はLGI-1に対する抗体で、一部のVGKC-LEではCaspr-2抗体が認められることが報告された。Caspr-2抗体は末梢神経の過興奮性に、LGI-1抗体は辺縁系の症状に関与する傾向にあった。

## まとめ

抗VGKC複合体抗体の中で代表的なLGI-1抗体とCaspr-2抗体について表にまとめた<sup>10,11)</sup>。LGI-1抗体陽性例は近時記憶障害やてんかんなど辺縁系症状に関連し、海馬の neuropil に反応を示す。LGI-1抗体陽性患者のIgGの

## LGI-1 抗体と Caspr-2 抗体のまとめ

	LGI-1 抗体	抗 VGKC 複合体抗体	Caspr-2 抗体
よく見られる症候	辺縁系脳炎, 健忘, てんかん発作, 見当識障害, 低ナトリウム血症	Morvan 症候群, 昏迷, 健忘, 不眠, 自律神経障害, ニューロミオトニア, 疼痛	
局在	海馬の neuropil	広く分布; 海馬, 小脳の neuropil に強い	
IgG subtype	IgG1 < IgG4	IgG1 < IgG4	
髄液異常	41%	~25%	
中枢神経内抗体産生	まれ	データ不足	
腫瘍随伴	まれ	時に, 胸腺腫が主, 他, 肺小細胞癌など	
予後	单相性, 免疫抑制剤継続は不要	免疫抑制剤に反応を示すが, 再燃・再発例も腫瘍が存在する場合は予後不良例も	
発症年齢	30-80 歳 (中央値 60 歳)	46-77 歳 (中央値 60 歳)	
性差	65% が男性	85% が男性	
MRI 異常	~84% 内側側頭葉 FLAIR 信号増強	~40% 内側側頭葉 FLAIR 信号増強	
他の自己抗体の合併	~10% ANA, TPO, GAD65	~20% AChR, MusK, GAD65	
相対的発生率 (自己免疫性脳炎)	30%	3%	

(Lancaster ら<sup>10)</sup>, Vincent ら<sup>11)</sup>をもとに作成)

みが視床下部内側の ADH 分泌細胞に反応することにより, 高頻度に SIADH を合併すると考えられている. Caspr-2 抗体陽性例に比べて髄液異常の頻度は低く, 逆に MRI 異常信号の頻度は高い. 抗核抗体や抗 TPO 抗体など他の自己抗体を合併し, 自己免疫性の要素が強く, 单相性であり, 免疫療法の継続は不要と考えられている. 一方, Caspr-2 抗体陽性例は, 末梢神経の過剰興奮症状であるニューロミオトニアや神経原性疼痛, および自律神経症状・中枢神経症状を呈する Morvan 症候群と関連している. 胸腺腫や肺小細胞癌など傍腫瘍性神経症候群の要素が強く, 腫瘍に対するアプローチが必要とされている. いずれも神経系外で産生されており, 血液脳関門や血液神経関門の破綻がなければ症状を引き起こさないと考えられている.

### むすび

抗 VGKC 複合体抗体は筋けいれんやミオキミアなどを呈し, Isaacs 症候群が疑われる場合や, 亜急性の経過で, 健忘・失見当識・てんかん発作・低ナトリウム血症などを呈し, 自己免疫性脳炎が疑われる場合は, 検討すべき検査項目である. 国内では鹿児島大学神経内科(照会先: vgckckufm@yahoo.co.jp)で測定が行われている.

### 文献

- 1) Arimura K, Sonoda Y, Watanabe O, et al. Isaacs' syndrome as a potassium channelopathy of the nerve. *Muscle Nerve*. 2002; suppl 11: S55-8.
- 2) Nagado T, Arimura K, Sonoda Y, et al. Potassium current suppression in patients with peripheral nerve hyperexcitability. *Brain*. 1999; 122: 2057-66.
- 3) Tomimitsu H, Arimura K, Nagado T, et al. Mechanism of action of voltage-gated K<sup>+</sup> channel antibodies in acquired neuromyotonia. *Ann Neurol*. 2004; 56: 440-4.
- 4) Arimura K, Watanabe O, Kitajima I, et al. Antibodies to potassium channels of PC12 in serum of Isaacs' syndrome: Western blot and immunohistochemical studies. *Muscle Nerve*. 1997; 20: 299-305.
- 5) Liguori R, et al. Morvan's syndrome: peripheral and central nervous system and cardiac involvement with antibodies to voltage-gated potassium channels. *Brain*. 2001; 124: 2417-26.
- 6) Irani SR, Pettingill P, Kleopa KA, et al. Morvan's syndrome: clinical and serological observations in 29 cases. *Ann Neurol*. 2012; 72: 241-55.
- 7) Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain*. 2004; 127: 701-12.
- 8) Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, et al. Investigation of LGII as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol*. 2010; 9: 776-85.
- 9) Irani SR, Alexander S, Waters P, et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain*. 2010; 133: 2734-48.
- 10) Lancaster E, Hernandez EM, Dalmau J. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. *Neurology*. 2011; 77: 179-89.
- 11) Vincent A, Bien CG, Irani SR, et al. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. *Lancet Neurol*. 2011; 10: 759-72.

## 上肢優位の疼痛と fasciculation のみを呈した 抗 VGKC 複合体抗体陽性例の 1 例

原 賢寿<sup>1)\*</sup> 渡邊 修<sup>2)</sup> 柴野 健<sup>1)</sup> 石黒 英明<sup>1)</sup>

**要旨：**症例は 21 歳男性である。1 週間前から右上肢の激しい痛みとびくびくする感覚が出現した。筋強直やミオキミア、発汗過多はなく、右前腕に fasciculation をみとめた。針筋電図では右上腕二頭筋、右長橈側手根伸筋に fibrillation potential のみをみとめた。抗てんかん薬の内服により症状は改善したが左上肢と両側大腿にも激痛が出現し、血清抗 VGKC 複合体抗体が陽性であったため、免疫グロブリン大量静注療法 (IVIG) とステロイドパルス療法をおこなったところ疼痛は軽減した。本例は Isaacs 症候群とくらべミオキミアや有痛性筋攣縮などの運動症状に乏しく、上肢優位の疼痛が主体である点が特徴的であった。

(臨床神経 2012;52:677-680)

**Key words：**上肢、疼痛、fasciculation、抗 VGKC 複合体抗体、ステロイドパルス療法

### はじめに

Isaacs 症候群は臨床的には四肢遠位部優位の有痛性筋攣縮、筋強直やミオキミア、発汗過多などの自律神経症状をみとめる症候群であり<sup>1,2)</sup>、その原因として電位依存性 K<sup>+</sup>チャネル複合体 (voltage-gated potassium channel : VGKC-complex) に対する自己抗体が関与していることが明らかにされている<sup>3)</sup>。またミオキミアや発汗過多などを欠き、主に下肢の有痛性筋攣縮、筋痛、筋強直を呈する Cramp-fasciculation 症候群も Isaacs 症候群と同一のスペクトラムの疾患として知られている<sup>4)</sup>。われわれはミオキミアや有痛性筋攣縮を欠き、上肢優位の激痛と fasciculation を主体とした、上記疾患としては非典型的な抗 VGKC 複合体抗体陽性例を経験したので報告する。

### 症 例

21 歳。男性

主訴：右上肢の痛みとびくつき

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2011 年 9 月上旬(第一病日)、起床時に右上腕外側に痛みを自覚。第 8 病日の夜間に右上腕全体に激しい痛みが発生し、その後右前腕にも同様の痛みが出現した。右上腕と右前腕および右側腹部の筋肉がビクビクする感覚も自覚し、同日当院救急外来を受診した。軽度の CK 上昇 (349IU/l；基

準値 62~287IU/l) をみとめたが、電解質異常はみとめなかった。第 12 病日、精査のため当科入院となった。

神経学的所見：意識は清明で脳神経に異常なし。右前腕に fasciculation をみとめたが、ミオトニアやミオキミアは明らかでなかった。感覚系、小脳系、自律神経系は異常をみとめなかった。

入院時検査所見：CK は正常化 (256IU/l) しており、血算、電解質、甲状腺機能も正常だった。抗核抗体や抗 GAD 抗体、抗アセチルコリン受容体抗体はいずれも陰性で、可溶性インターロイキン 2 受容体は正常値であった。脳脊髄液検査では細胞数 1/mm<sup>3</sup> (単核球)、蛋白 14mg/dl、糖 65mg/dl と正常だった。頸椎単純 X 線像では椎間孔の狭小化や骨棘、頸椎の変形は明らかでなかった。針筋電図では右上腕二頭筋と右長橈側手根伸筋に安静時において fibrillation potential をみとめたが (Fig. 1A, 1B)、ミオキミアの反復放電はみとめなかった。末梢神経伝導検査では右正中神経、右尺骨神経、右脛骨神経、右腓腹神経のいずれも異常所見はなく、M 波にひき続く反復放電 (stimulus induced repetitive discharge : SIRD) もみとめなかった。胸部 CT では胸腺腫や肺腫瘍、リンパ節腫大はみとめなかった。血清抗 VGKC 複合体抗体 (IgG) を測定したところ陽性であった (194.2pM；有意基準 100pM 以上)。

入院後経過：入院後、loxoprofen sodium (180mg/日) の内服を開始したがほとんど効果のみとめなかったため、phenytoin (200mg/日) の内服に切りかえたところ軽度の改善のみとめられた。その後 gabapentin (400mg/日) も追加し徐々に右上肢の疼痛は軽減し、第 20 病日に退院した。退院 1 カ月後

\*Corresponding author: 秋田赤十字病院神経内科〔〒010-1495 秋田市上北手猿田字苗代沢 222-1〕

<sup>1)</sup> 秋田赤十字病院神経内科

<sup>2)</sup> 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経内科・老年病学 (受付日：2011 年 11 月 24 日)

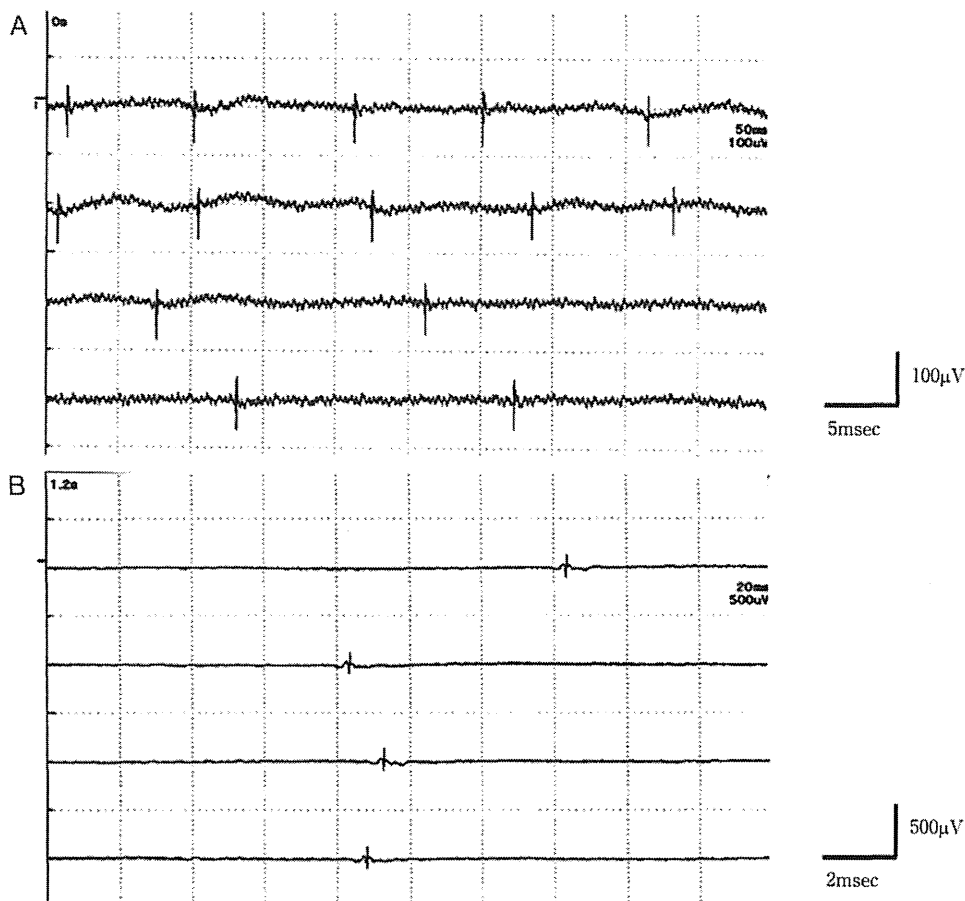


Fig. 1 Needle electromyography.

Fibrillation potentials were observed in the right biceps brachii muscle (A) and extensor carpi radialis longus muscle (B) at rest.

の時点では仕事に右上肢を動かすばあいにとどき疼痛を自覚するのみで、痛みの程度は Wong-Baker FACES Pain Rating Scale (WBS) にて 4 から 1 まで軽減した。しかし退院 3 カ月後には右上腕外側の疼痛の増悪に加え (WBS 1→4)、左上腕外側、両側大腿前面に激痛と左上腕、左前腕のびくつきが出現したため当科に再入院した。他覚的にはミオキミアや fasciculation はみとめず、針筋電図検査では両側の上腕二頭筋、長橈側手根伸筋、第一背側骨間筋のいずれにおいても異常放電は指摘できなかった。免疫グロブリン大量静注療法 (IVIG 400mg/kg/日×5 日間) をおこなったところ疼痛は一時的に軽減したが (WBS 4→1)、ふたたび疼痛が増悪したため (WBS 1→4)、ステロイドパルス療法 (methylprednisolone 1,000mg/日×3 日間) を追加したところ両側大腿の疼痛は消失し (WBS 4→0)、両側上肢の疼痛も軽減した (WBS 4→1)。

### 考 察

本例の特徴として、1) 自覚的には上肢優位の四肢の疼痛が主体であること、2) 他覚的には有痛性筋攣縮、筋強直、ミオキミアを欠き fasciculation のみのみをみとめたこと、3) 針筋電図

ではミオトニー放電やミオキミアの反復放電はなく、fibrillation potential のみのみをみとめたことなどが挙げられる。本例が Isaacs 症候群の典型像とことなることは明らかと思われるが、Isaacs 症候群の亜型である Cramp-fasciculation 症候群としても、本例の症状が上肢優位であること、他覚的に有痛性筋攣縮、筋強直を欠き、さらに末梢神経伝導検査において M 波にひき続く反復放電 (SIRD) もみとめない点などから典型的とはいえない<sup>4)</sup>。本例の四肢の疼痛は近位筋優位であり、当初高 CK 血症をともなっていた点からは筋痛であることが推察されるが、他覚的には有痛性筋攣縮や筋強直をみとめず、針筋電図にて末梢神経障害を示唆する所見のみをみとめた点などからは末梢神経由来の神経痛である可能性も考えられる。

疼痛や感覚障害は Isaacs 症候群の中核症状ではないが、60 例の Isaacs 症候群を検討した海外の報告では 33%~39% に異常感覚やしびれをともなうとされており、感覚神経の過剰興奮症状と考えられている<sup>5)</sup>。また本邦の抗 VGKC 複合体抗体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ともなっており、当初 complex regional pain syndrome と診断された例 (2 例) もふくまれている<sup>2)</sup>。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、針筋電図所見と抗

VGKC 複合体抗体陽性から Isaacs 症候群と診断されているため、本例も今後の経過に注意していく必要がある。また、本例を取って Isaacs 症候群との関連で考えたばあいは、感覚障害(疼痛)が前景となった表現型と考えることも可能かもしれない。なお傍腫瘍性ニューロミオトニアについては、検査所見からは少なくとも胸腺腫、肺腫瘍、悪性リンパ腫の可能性は低いと考えられた。

最近の研究では、抗 VGKC 複合体抗体関連神経疾患としては Isaacs 症候群や Cramp-fasciculation 症候群<sup>1)</sup>のほかに、Isaacs 症候群と同様の症状に幻覚、不眠などの精神症状をともなう Morvan 症候群<sup>6)</sup>、さらに中枢神経症状のみを呈する辺縁系脳炎<sup>7)</sup>や一部の側頭葉てんかん<sup>8)</sup>もあり、抗 VGKC 複合体抗体関連神経疾患は幅広い臨床スペクトラムを呈することが明らかにされている。ただし、VGKC は全身の神経系に存在しているにもかかわらず、なぜその表現型が多様であるかについては十分に解明されていない。最近抗 VGKC 複合体抗体関連辺縁系脳炎の真の標的抗原が leucine-rich, glioma-inactivated 1 (LGI1) であること<sup>9)10)</sup>、さらに Morvan 症候群や Isaacs 症候群の一部の標的抗原が contactin-associated protein-2 (Caspr-2) であることが報告され<sup>10)</sup>、これらの標的抗原の違いが多様な臨床病型を説明できる可能性が示唆されている。本例における解析では LGI1 および Caspr-2 に対する抗体はみとめられなかったが、軸索ガイダンスに関与する新規抗原に対する抗体がみとめられた。この標的抗原の詳細については現在検索中である。

本例は抗 VGKC 抗体複合体関連疾患の中で、感覚障害を主体とした病態を示唆する貴重な症例と考えられ、今後、四肢の激痛をみとめる例では、ミオキミアやミオトニアなどの運動症状に乏しい例であっても抗 VGKC 抗体複合体関連疾患を鑑別に入れる必要がある。

本報告の要旨は、第 89 回日本神経学会東北地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

## 文 献

- 1) Isaacs H. A syndrome of continuous muscle-fibre activity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1961;24:319-325.
- 2) 有村公良, 渡邊 修. 免疫介在性ニューロミオトニア (Isaacs 症候群). *Brain Nerve* 2010;62:401-410.
- 3) Sinha S, Newsom-Davis J, Mills K, et al. Autoimmune aetiology for acquired neuromyotonia (Isaacs' syndrome). *Lancet* 1991;338:75-77.
- 4) Tahmouh AJ, Alonso RJ, Tahmouh GP, et al. Cramp-fasciculation syndrome: a treatable hyperexcitable peripheral nerve disorder. *Neurology* 1991;41:1021-1024.
- 5) Hart IK, Maddison P, Newsom-Davis J, et al. Phenotypic variants of autoimmune peripheral nerve hyperexcitability. *Brain* 2002;125:1887-1895.
- 6) 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* 2001;124:2417-2426.
- 7) Buckley C, Oger J, Clover L, et al. Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2001;50:73-78.
- 8) Soeder BM, Gleissner U, Urbach H, et al. Causes, presentation and outcome of lesional adult onset mediotemporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:894-899.
- 9) Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, et al. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol* 2010;9:776-785.
- 10) Irani SR, Alexander S, Waters P, et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain* 2010;133:2734-2748.

**Abstract****A case of anti VGKC-complex antibody associated disorder presenting with severe pain and fasciculations predominant in unilateral upper extremity**Kenju Hara, M.D.<sup>1</sup>, Osamu Watanabe, M.D.<sup>2</sup>, Ken Shibano, M.D.<sup>1</sup> and Hideaki Ishiguro, M.D.<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Neurology, Akita Red Cross Hospital<sup>2</sup>Department of Neurology, and Geriatrics, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

A 21-year-old man complained of severe pain and muscle twitching localized in his right arm. Neurological examination showed muscle fasciculations in his right forearm but no myokymia or myotonia. Needle electromyography revealed fibrillation potentials in his biceps brachii muscle and extensor carpi radialis muscle at rest but no myokymic discharges. His serum anti-voltage-gated potassium channel (VGKC)-complex antibody level was significantly high (194.2 pM; controls <100 pM). Although anticonvulsant therapy relieved his pain, he was readmitted to our hospital because of severe pain in his left arm and both thighs three months later. A high-dose intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy followed by steroid pulse therapy relieved his pain. This case with neither muscle cramp nor myokymia expands the phenotype of anti VGKC-complex antibody associated disorder.

(Clin Neurol 2012;52:677-680)

**Key words:** arm, pain, fasciculation, anti-VGKC complex antibody, steroid pulse therapy



# VGKC 関連抗体

## VGKC-Complex Antibodies

渡 邊 修\*

Osamu Watanabe\*

### Abstract

Various antibodies are associated with voltage-gated potassium channels (VGKCs). Representative antibodies to VGKCs were first identified by radioimmunoassays using radioisotope-labeled alpha-dendrotoxin-VGKCs solubilized from rabbit brain. These antibodies were detected only in a proportion of patients with acquired neuromyotonia (Isaacs' syndrome). VGKC antibodies were also detected in patients with Morvan's syndrome and in those with a form of autoimmune limbic encephalitis. Recent studies indicated that the "VGKC" antibodies are mainly directed toward associated proteins (for example LGI-1 and CASPR-2) that complex with the VGKCs themselves. The "VGKC" antibodies are now commonly known as VGKC-complex antibodies. In general, LGI-1 antibodies are most commonly detected in patients with limbic encephalitis with syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. CASPR-2 antibodies are present in the majority of patients with Morvan's syndrome. These patients develop combinations of CNS symptoms, autonomic dysfunction, and peripheral nerve hyperexcitability. Furthermore, VGKC-complex antibodies are tightly associated with chronic idiopathic pain. Hyperexcitability of nociceptive pathways has also been implicated.

These antibodies may be detected in sera of some patients with neurodegenerative diseases (for example, amyotrophic lateral sclerosis and Creutzfeldt-Jakob disease).

**Key words :** VGKC, LGI-1, CASPR-2, Isaacs' syndrome, Morvan's syndrome

### はじめに

電位依存性カリウムチャンネル (voltage-gated potassium channel : VGKC) 関連抗体の代表的なものは、VGKC のリガンドである  $^{125}\text{I}$ - $\alpha$  デンドロトキンをを用いた RIA (radioimmunoassay) 法により検出される抗 VGKC 複合体抗体である。この抗体は、以前は、単に「抗 VGKC 抗体」と称されていたが、その後の研究で VGKC そのもののみならず、VGKC と複合体を形成する種々の分子に対する抗体を網羅するものであることが最近の研究で明らかになった (Table 1)。

この RIA 法によるスクリーニング検査で検出されな

い VGKC に関連する新たな抗体の報告もあるが<sup>1)</sup>、本稿では、抗 VGKC 複合体抗体を中心に取り上げ、作用機序や疾患との関連性について概説する。また、てんかんや疼痛との関連や、クロイツフェルト・ヤコブ病 (Creutzfeldt-Jakob disease : CJD) や筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis : ALS) と本抗体との関連性についても触れてみたい。

### I. VGKC 関連抗体の全体像および病態メカニズム

1990 年代、「抗 VGKC 抗体」は、筋痙攣を主徴とするアイザックス症候群の病態に直接関与する自己抗体と

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

Table 1 VGKC 関連抗体

抗 VGKC 複合体抗体 ( $^{125}\text{I}$ - $\alpha$ デンドロトキシンによる RIA 法)
抗 Kv 抗体: VGKC そのものに対する抗体
抗 LGI-1 (leucine-rich glioma inactivated protein 1) 抗体
抗 Caspr-2 (contactin associated protein 2) 抗体
抗コンタクチン 2 (contactin-2) 抗体
抗 Tag-1 抗体
プロテイン X: 複合体を形成する未知の分子に対する抗体の存在が指摘されている。
抗 VGKC 複合体抗体以外の抗体
抗 DPPs (dipeptidyl-peptidase-like proteins) 抗体

して同定された。その後、同じ抗体がモルヴァン症候群や非ヘルペス性辺縁系脳炎の一群にも検出されることが明らかになり、この抗体が関与する疾患のスペクトラムが広がった。同一の抗体が、末梢神経系のみならず、自律神経系や中枢神経系をも含む異なる疾患の原因となる機序については不明であったが、最近の研究で VGKC は種々の分子と複合体を形成しており、自己抗体が標的とする分子が疾患ごとに異なることが明らかになった。代表的な分子として LGI-1 (leucine-rich glioma inactivated protein-1) や CASPR-2 (contactin associated protein-2) がある。

「抗 VGKC 抗体」のスクリーニング測定は、家兎脳のリガンドを VGKC のリガンドである  $^{125}\text{I}$ - $\alpha$  デンドロトキシンで標識する RIA 法で行われる。これは VGKC そのものに対する抗体を測定するアッセイ系としてデザインされていた。しかし、実際は、VGKC は LGI-1 や CASPR-2 などと複合体を形成しており、これら複合体に対する自己抗体も検出可能で (Fig. 1)、現在では、このアッセイ系で検出される自己抗体を総称して抗 VGKC 複合体抗体と呼ぶ。上記の RIA 法によるスクリーニングで陽性の場合、LGI-1 や CASPR-2 の遺伝子を導入した細胞株と被験者血清 (IgG) を用いた免疫化学的手法 cell-based assay で質的検討が行われる。

アイザックス症候群における自己抗体による VGKC の機能障害のメカニズムでは、重症筋無力症でみられるような補体介在性のチャンネル蛋白の破壊は認められず<sup>2)</sup>、また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ものでもない。2 価の抗体と 2 個のチャンネル蛋白との架橋形成によりチャンネルの内在化が起こり、細胞膜表面上の VGKC の総数を減じ、総和として VGKC の機能を抑制する<sup>3,4)</sup>。一方、抗 LGI-1 抗体や抗 CASPR-2 抗体については、作用機序は不明である。

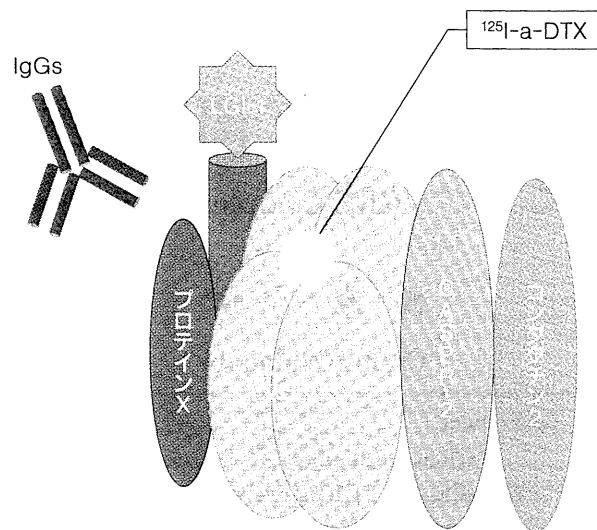


Fig. 1 VGKC 複合体

LGI-1 (leucine-rich glioma-inactivated protein-1), CASPR-2 (contactin-associated protein-2), およびコンタクチン 2 は、膜上で VGKC と複合体を形成しており、これらのいずれの分子に対する自己抗体も、放射性同位元素で標識された VGKC のアンタゴニストである  $\alpha$  デンドロトキシン ( $^{125}\text{I}$ - $\alpha$ -DTX) を用いたラジオイムノアッセイで共沈降し、抗 VGKC 複合体抗体として測定される。

抗 VGKC 複合体抗体の中で、代表的な抗 LGI-1 抗体と抗 CASPR-2 抗体について Table 2 にまとめた<sup>5,6)</sup>。抗 LGI-1 抗体陽性例は、近時記憶障害やてんかんなど辺縁系症状に関連し、海馬のニューロピルに反応を示す。抗 LGI-1 抗体陽性患者の IgG のみが、視床下部内側の抗利尿ホルモン (ADH) 分泌細胞に反応する。このために抗 LGI-1 抗体が陽性の辺縁系脳炎では、抗利尿ホルモン分泌異常症候群 (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone: SIADH) による低ナトリウム血症を高頻度に合併すると考えられている。抗 CASPR-2 抗体陽性例に比べて、髄液異常の頻度は低く、逆に MRI 異常信号の頻度は高い。抗核抗体や抗 TPO 抗体など他の自己抗体を合併し、自己免疫性の要素が強く、単相性であり、免疫療法の継続は不要と考えられている。

一方、抗 CASPR-2 抗体陽性例は、末梢神経の過剰興奮症状であるニューロミオトニア (neuromyotonia; 神経性筋硬直) や神経原性疼痛、および自律神経症状・中枢神経症状を呈するモルヴァン症候群と関連している。胸腺腫や肺小細胞癌など傍腫瘍性神経症候群の要素が強く、腫瘍に対するアプローチが必要とされている。



Table 2 抗 LGI-1 抗体と抗 CASPR-2 抗体のまとめ

	抗 VGKC 複合体抗体	
	抗 LGI-1 抗体	抗 CASPR-2 抗体
よくみられる症候	辺縁系脳炎, 健忘, てんかん発作, 見当識障害, 低ナトリウム血症	モルヴァン症候群, 昏迷, 健忘, 不眠, 自律神経障害, ニューロミオトニア, 疼痛
局在	海馬のニューロピル	広く分布 (海馬, 小脳のニューロピルに強い)
IgG サブタイプ	IgG1<IgG4	IgG1<IgG4
髄液異常	41%	~25%
中枢神経内抗体産生	稀	データ不足
腫瘍随伴	稀	時に胸腺腫が主, ほかに肺小細胞癌など
予後	単相性, 免疫抑制薬継続は不要	免疫抑制薬に反応を示すが, 再燃・再発例も。腫瘍が存在する場合は予後不良例も
発症年齢	30~80 歳 (中央値 60 歳)	46~77 歳 (中央値 60 歳)
性差	65%が男性	85%が男性
MRI 異常	~84% (内側側頭葉 FLAIR 信号増強)	~40% (内側側頭葉 FLAIR 信号増強)
他の自己抗体の合併	~10% (ANA, TPO, AD65)	~20% (AChR, MusK, GAD65)
相対的発生率 (自己免疫性脳炎)	30%	3%

Vincent A, Bien CG, Irani SR, Waters P: Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. *Lancet Neurol* 10: 759-772, 2011 および Lancaster E, Huijbers MG, Bar V, Boronat A, Wong A, et al: Investigations of Caspr2, an autoantigen of encephalitis and neuromyotonia. *Ann Neurol* 69: 303-311, 2011 を元に作成

## II. VGKC 関連抗体と疾患

### 1. アイザックス症候群

アイザックス症候群は持続性の四肢・躯幹の筋痙攣, ミオキミア (myokimia), ニューロミオトニアを主徴とする疾患であり, 1961 年に “a syndrome of continuous muscle-fibre activity” として初めて記載された。この症候は末梢運動神経の過剰興奮性によるものであり, 臨床的・薬理学的所見から, 血液神経閥門のない神経終末が主な責任病変部位と考えられている。1990 年代, 患者血清中に末梢神経の過剰興奮を引き起こす抗体が発見され, 本疾患が後天性免疫性神経疾患であることが明らかになり<sup>7)</sup>, さらにその後「抗 VGKC 抗体」が関与することが明らかになった<sup>8)</sup>。

アイザックス症候群の中心となる症候は末梢運動神経の過剰興奮性によるものであり, 四肢, 躯幹にみられる筋痙攣, 筋硬直, ニューロミオトニア (叩打性ミオトニアを認めない神経由来の筋弛緩遅延) と, ミオキミア, 線維束性攣縮などの不随意運動を特徴とする。持続性の筋痙攣・筋硬直は筋肥大を起こすこともあり, さらに強

くなると筋力低下がみられることもある。これらの運動症状は運動負荷, 虚血, 寒冷で増強し, 睡眠でも消失しない。また遠位部の神経ブロックでも消失しないことが多く, 血液神経閥門のない神経終末が主な責任病変部位と考えられている。一部の症例では, 神経根ブロックで消失することもあり, 同じように血液神経閥門の脆弱な神経根に障害部位が存在することもある。

運動症状のみならず, 疼痛, しびれ感などの感覚異常もしばしばみられる (Table 3)。時に複合性局所疼痛症候群 (complex regional pain syndrome: CRPS) 様の激しい痛みと, 皮膚色調異常などで発症する例もある。そのほかに自律神経の興奮性異常によると思われる発汗過多, 皮膚色調の変化, 高体温を示す場合もある。筋痙攣・筋硬直が高度となり, 疼痛とともに, 歩行や体動が困難となり日常生活に重大な支障を生じる。

より軽症の病型として, 筋痙攣や筋線維束性攣縮が比較的下肢に限局した cramp-fasciculation 症候群と呼ばれるものもある。電気生理学的にミオキミア放電 (myokymic discharges) の有無で両症候群が鑑別されるが, アイザックス症候群のみならず, cramp-fasciculation 症候群でも「抗 VGKC 抗体」が認められ, 両症

Table 3 抗 VGKC 複合体抗体陽性アイザックス症候群 30 例の臨床像

男女比	2 : 1
診断時平均年齢	53.4 歳 (25~85 歳)
臨床徴候	
運動系徴候	30/30 (筋痙攣, ニューロミオトニア)
不随意運動	15/19 (筋線維束性攣縮 9, ミオキミア 6)
感覚系徴候	16/24 (しびれ感 8, 疼痛 7, 振動覚低下 6)
自律神経徴候	7/24 (発汗過多 5, 下痢 2, CRPS 2, 高体温 1)
電気生理所見	
異常興奮性	10/15 (ミオキミア放電 6, 線維束性攣縮電位 6)
自己抗体	9/30 (抗 ANA 抗体 7, 抗 Hu 抗体 1, 抗 GAD 抗体 1)
自己免疫疾患	4/30 (重症筋無力症 1, 甲状腺機能亢進症 2, 甲状腺機能低下症 1, 赤芽球癆 1)
悪性腫瘍	5/30 (胸腺腫 3, 肺癌 2)

[略語] CRPS : complex regional pain syndrome

候群に質的な相違点はないと考えられている<sup>8)</sup>。

筋痙攣, 筋硬直が末梢神経起源であることの確認には筋電図検査が有用であり, 安静時に二重放電, 三重放電, 多重放電などのミオキミア放電や線維束性攣縮電位, ニューロミオトニア放電を認める。神経伝導検査では M 波や F 波に引き続く反復放電がみられることがある (Fig. 2)。

軽症例では, 末梢神経のナトリウムチャンネルを抑制することで過剰興奮性を抑える抗てんかん薬などによる対症療法を行う。難治症例では, 血漿交換による抗 VGKC 複合体抗体の除去が, 有効である<sup>7-10)</sup>。免疫グロブリン大量静注療法 (IVIg) については合計 5 例の使用経験が報告されているが<sup>11-13)</sup>, 1 例のみ著効, 3 例で無反応, 1 例では増悪している<sup>11)</sup>。

アイザックス症候群は, 「抗 VGKC 抗体」研究の端緒となった疾患ではあるが, 実際, RIA 法による陽性率は, 欧米症例でも本邦例でも 3 割程度である。そのため診断確定に至らない多くの症例が存在しており, 新たな疾患マーカーの開発が切望されている。

## 2. モルヴァン症候群

モルヴァン症候群は, アイザックス症候群でみられる末梢神経の過剰興奮を特徴とする筋痙攣などの症状に加え, 不整脈, 重度の便秘, 尿失禁, 発汗過多, 流涙・流涎過多などの多彩な自律神経症状, および重度の不眠,

複雑な夜間異常行動, 幻覚, 記憶力障害などの中枢神経症状を特徴とする免疫性神経疾患で, 1890 年に “myofibrillary chorea” と記載された。2001 年, 肺腺癌を伴い, 血漿交換で緩解した 76 歳男性の症例報告を端緒に「抗 VGKC 抗体」との関連が明らかになった<sup>14)</sup>。モルヴァン症候群は, 極めて稀な疾患で, 最初の報告から 100 年以上を経過しているが, 症例報告が散見されるだけで多数例の検討はされていない。

最近の英国を中心とした 29 例 (本邦の 2 例を含む) の検討で, 以下のことが明らかになった<sup>15)</sup>。圧倒的に男性に多く (27/29, 93.1%), 末梢神経の中核症状であるニューロミオトニアは全例で認められ, およそ 6 割の患者で「足が焼けつくような」神経原性の疼痛が認められた。自律神経系の代表的な症状は, 発汗過多 (25/29, 86.2%) と血圧変動など心血管系の不安定 (14/29, 48.3%) であった。中枢神経系では約 9 割の患者で不眠が認められた。腫瘍合併は 11 例 (37.9%) で認められ, 多くが胸腺腫であった。27 例で血清学的な検討を行ったところ, 21 例で抗 CASPR-2 抗体が, 18 例で抗 LGI-1 抗体が陽性であり, 15 例では複数の抗体が陽性であった。体重減少, 重症筋無力症, および腫瘍合併は抗 CASP-2 抗体に関連し, 低ナトリウム血症や妄想, 幻覚, 情動高揚などの中枢神経系症状は, 抗 LGI-1 抗体に関連していた。

## 3. 辺縁系脳炎

モルヴァン症候群で「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。2001 年, Buckley ら<sup>16)</sup> は, 筋痙攣など末梢神経の過剰興奮症状を呈さず, 辺縁系脳炎の症状を呈し, 「抗 VGKC 抗体」陽性の 2 例の症例報告を行った。2004 年, Vincent ら<sup>17)</sup> は, 「抗 VGKC 抗体」陽性の辺縁系脳炎 10 例を報告した。その臨床的特徴は, 亜急性の経過で進行する近時記憶障害や見当識障害を呈し, 極期にてんかんを合併し, 両側または片側の側頭葉内側に MRI の信号異常を認め, 髄液異常は稀で, 高頻度に SIADH による低ナトリウム血症を合併するもののステロイドや血漿交換, および IVIg などの免疫療法によく反応するというものであった。また Thieben ら<sup>18)</sup> は, 「抗 VGKC 抗体」陽性の辺縁系脳炎 7 例について, 3 例で SIADH による低ナトリウム血症を認め, 全例で末梢神経の過剰興奮症状は認められず, 6 例で「抗 VGKC 抗体」の減少とともに臨床症状が改善したと報告した。これをもって「抗 VGKC 抗体」関連辺縁系脳

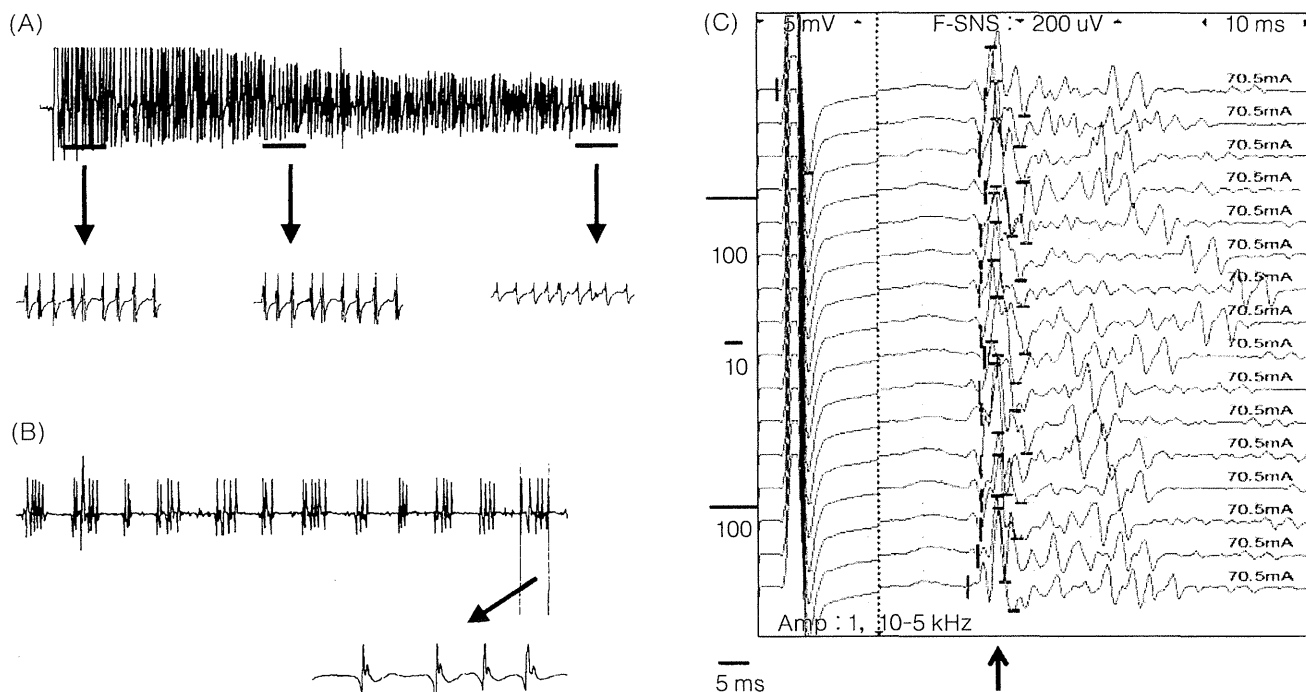


Fig. 2 ニューロミオトニア放電, ミオキミア放電, SIRD

A, B: 抗 VGKC 抗体陽性アイザックス症候群の一例で観察された。ニューロミオトニア放電 (A) は治療により, 減衰・消失したが, ミオキミア放電 (B) と線維束性攣縮電位は残存した。C: 免疫吸着療法前認めていた F 波 (↑) 誘発後の反復放電 SIRD (stimulus induced repetitive discharge) が, 吸着療法後では頻度の減少と持続の短縮を認めた。末梢神経興奮性の改善を示唆している。後脛骨筋記録。

炎 (VGKC-LE) の疾患概念が提唱された。

上述したように, 同じ「抗 VGKC 抗体」が, なぜ末梢神経系, 自律神経系および中枢神経系において異なる症状を惹起するのか不明であった。アイザックス症候群, モルヴァン症候群, および VGKC-LE 患者血清が異なる VGKC のサブタイプを認識するとの報告<sup>19)</sup>があったが, 決定的なものではなかった。

2010 年, ほぼ同時期に異なる 2 施設から, これらの疑問を一気に解決するブレイクスルーといえる報告があった。Lai ら<sup>20)</sup>は, 57 例の VGKC-LE の髄液および血清を検討した結果, 57 例中 55 例で LGI-1 に対する抗体が陽性であったと報告した。また, Irani ら<sup>21)</sup>は, 96 例の「抗 VGKC 抗体」陽性疾患群の血清を検討した結果, 55 例で LGI-1 に対する抗体が陽性であった。VGKC そのものに対する抗体陽性例は 3 例に過ぎなかった。さらに 19 例で, CASPR-2 に対する抗体が陽性であった。抗 CASPR-2 抗体は末梢神経の過興奮性に, 抗 LGI-1 抗体は辺縁系の症状に関与する傾向にあった。またコンタクチン 2 抗体陽性例も存在した。

この結果から彼女らは, 従来, <sup>125</sup>I- $\alpha$  デンドロトキシンを用いた RIA 法で測定していた自己抗体は, VGKC

そのもののみならず, LGI-1, CASPR-2, およびコンタクチン 2 を標的とするポリクローナルな抗体で, 抗 VGKC 複合体抗体と呼ぶべきであると, アイザックス症候群, モルヴァン症候群, VGKC-LE を包括して抗 VGKC 複合体抗体関連症候群という疾患概念を提唱した。

この段階で, アイザックス症候群は抗 Kv 抗体または抗 CASPR-2 抗体, モルヴァン症候群は抗 CASPR-2 抗体, VGKC-LE は抗 LGI-1 抗体という, 症候と自己抗体の関連性が明確になったと考えられていた。しかし, 実際は, Table 4 に示すように, アイザックス症候群例でも 21 例中 6 例が抗 CASPR-2 抗体と抗 LGI-1 抗体の両方を有しており, 今後は, その量比と症候の関連性について明らかにする必要がある。

#### 4. てんかんと VGKC 関連抗体

VGKC-LE の疾患概念が提唱されて以来, 難治性てんかんと VGKC 関連抗体との関連が指摘された。McKnight ら<sup>22)</sup>は, てんかん患者 139 例について, 血清の抗神経抗体を検討したところ, 11%にあたる 16 例で「抗 VGKC 抗体」が陽性であり, その中で免疫療法

Table 4 抗 VGKC 複合体抗体陽性アイザックス症候群における自己抗体の質的検討

症例	年齢	性	臨床診断	抗 VGKC 複合体抗体 (pM)	その他	抗 LGI-1 抗体	抗 CASPR-2 抗体
1	47	男性	cramp-fasciculation 症候群	822	浸潤性胸腺腫	○	○
2	27	女性	アイザックス症候群	384		—	—
3	26	女性	異常感覚, ミオキミア	205.7		—	—
4	30	男性	アイザックス症候群	783.8		○	○
5	57	女性	全身性ミオキミア	1,584.1		○	—
6	67	女性	アイザックス症候群	333.9		—	—
7	85	男性	アイザックス症候群	373		—	—
8	47	女性	アイザックス症候群	1,576	MG, 胸腺腫	○	○
9	54	男性	アイザックス症候群	2,593	CRPS	±	○
10	68	男性	アイザックス症候群	716	浸潤性胸腺腫	○	○
11	72	男性	アイザックス症候群	714		—	—
12	37	男性	アイザックス症候群	426	抗 GAD 抗体+	—	—
13	45	男性	アイザックス症候群	1,136		—	—
14	38	男性	cramp-fasciculation 症候群	400		—	—
15	56	男性	アイザックス症候群	780	CRPS	—	—
16	30	女性	アイザックス症候群	128		○	—
17	53	男性	アイザックス症候群	437.7	MG, 浸潤性胸腺腫	○	○
18	1	女性	ミオトニア	730.7		—	—
19	78	男性	アイザックス症候群	1,799.6	抗 GAD 抗体+	○	○
20	39	男性	アイザックス症候群	698.4		—	—
21	49	男性	アイザックス症候群	436.3		—	—

〔略語〕 MG：重症筋無力症，CRPS：complex regional pain syndrome

に反応を示す一群が存在することを指摘した。

小児例での検討では，てんかん重責に至る難治 10 例中，4 例で抗 VGKC 複合体抗体の陽性も認めた。この抗 VGKC 複合体抗体は，現段階で主要な抗原と考えられている LGI-1 および CASPR-2 に対する抗体ではなかった<sup>23)</sup>。

2011 年，Irani らは<sup>24)</sup>，同側の顔面と上肢に限局するジストニア様の痙攣発作に着目し，faciobrachial dystonic seizures (FBDS) と名づけた。FBDS は，抗 LGI-1 抗体関連の脳炎（多くの VGKC-LE）に先行し，以下の特徴を持つ（Table 5）。FBDS 患者 29 例中，発作時脳波でてんかん性異常を認めたのは 7 例（焦点：前頭側頭葉 2 例，前頭葉 2 例，側頭葉 3 例）であった。FBDS は情動高揚，音刺激で誘発される。また発作の持続は 3 秒以内と短い，頻度は平均 50 回/日に及ぶ。平均 36 日で健忘・混迷を呈した 26 例中 18 例は，通常のでんかん発作 (nondystonic seizure) に移行した [全般性強直性間代性発作 (GTCS) 13 例，内側側頭葉てんかん 12 例，単純部分発作 1 例]。FBDS は，各種の抗てんかん薬が無効で，むしろ多剤併用による副作用のために，治療が難渋する。IVIg やステロイド療法などの免疫療法に反応し，抗 VGKC 複合体抗体価の減少とともに頻度が少なくなり，やがて消失する (Fig. 3)。

代表的な症例（国立精神・神経医療研究センター例）を提示する<sup>25)</sup>。既往歴・家族歴にてんかん関連疾患のない 67 歳男性で，某年 7 月，9 月，10 月に GTCS が出現した。性格変化を認め，コンピュータのパスワードを思い出せないなどの健忘症状や地誌的健忘を認めた。複数の抗てんかん薬が処方されたが症状の改善はなく，12 月頃から，「何かがこみ上げてきて息が詰まる」自覚症状とともに，数秒間，左口角の引き攣れ，および左手の強直を伴う発作が出現した。さらに抗てんかん薬が追加されたが，4 月には上記の発作が 15 分おきに生じるようになり，時に 1 日 100 回以上に及ぶようになったため入院した。血清ナトリウム 128 mEq/L と低値を示し，髄液蛋白は 42 mg/dL とやや高値であった。脳波は非発作時および発作時ともに著変を認めなかった。抗 VGKC 複合体抗体は 1,338.6 pM と著明高値を呈しており，cell-based assay による質的検討では抗 LGI-1 抗体が陽性であった。この症例は，免疫療法を行うことなく発作は消失した。

このように FBDS は，抗 VGKC 複合体抗体（抗 LGI-1 抗体）との関連が，詳細にわたり明らかになったが，そのほかの難治性てんかんの一群にこの抗 VGKC 複合体抗体が関連し，難治の一因になっている可能性がある。