

研究成果の取り扱いについては、下記の解禁時間以降でお願い申し上げます。
新聞 : 日本時間 11 月 13 日 (水) 朝刊
テレビ・ラジオ・インターネット : 日本時間 11 月 13 日 (水) 午前 6 時

今回の発見

- (1) 国内の自己免疫性神経疾患患者が有する自己抗体を体系的に同定、測定した結果、LGI1 自己抗体を高値で有する患者はほぼ全て辺縁系脳炎と診断されていたことがわかりました (図 2)。
- (2) LGI1 自己抗体は LGI1 とその受容体 ADAM22 との結合を阻害し、シナプス伝達の中核を成す AMPA 受容体機能を減弱させることがわかりました (図 3)。
- (3) 先天的に LGI1 遺伝子を欠損させたてんかんモデルマウス (ノックアウトマウス) においても、海馬領域において AMPA 受容体量が減弱していることがわかりました。

この研究の社会的意義

(1) “てんかん病態” の解明

LGI1はこれまで遺伝性 (先天性) 側頭葉てんかんの原因遺伝子として注目を浴びてきましたが、今回の研究により、先天的な原因のみならず成人においても後天的にLGI1とADAM22の結合が阻害されると、てんかん病態が惹起されることが明らかになりました。つまり、LGI1とADAM22の結合は私たちの脳が安定な興奮状態を維持するのに一生涯を通じて必要不可欠なシステムであると言えます。LGI1とADAM22はこれまでのイオンチャンネルを標的とした抗てんかん薬と異なる新たな抗てんかん薬のターゲットとして期待されます。

(2) “自己免疫性辺縁系脳炎” の診断、治療効果判定に期待

今回、私共の開発した Multiplex ELISA (図 2) は患者血清中の様々な自己抗体の量を同時に測定することができ、辺縁系脳炎の確定診断、および治療効果の判定に実用可能と考えられます。この検査法により、個々の患者さんはしばしば複数の自己抗体を有することが明らかになりました。このことから、自己抗体の組み合わせによって患者固有の臨床症状が形成されることが強く示唆されます。また、LGI1 自己抗体による辺縁系脳炎は免疫療法により自己抗体量を低下させることにより治療可能なので、迅速な診断により早期の治療と良好な予後が期待できます。

(3) ヒトの記憶、学習の分子メカニズムの解明に期待

90%以上の患者さんで記憶障害を示す辺縁系脳炎の病態が LGI1 と ADAM22 の結合障害に起因するシナプス伝達異常であることが判明したことから、今後は、記憶や学習過程における LGI1 の役割の解明が期待されます。LGI1 と ADAM22 との結合を修飾する化合物は、シナプス伝達の機能を変化させるような新たな薬剤の候補となることが期待されます。

研究成果の取り扱いについては、下記の解禁時間以降でお願い申し上げます。
新聞 : 日本時間 11 月 13 日 (水) 朝刊
テレビ・ラジオ・インターネット : 日本時間 11 月 13 日 (水) 午前 6 時

本研究は、最先端・次世代研究開発プログラム (内閣府) (H22-25) (研究代表者・深田正紀)、及び文部科学省科学研究費補助金新学術領域研究「シナプス・ニューロサーキットパソロジー」(領域代表: 岡澤均 東京医科歯科大学難治疾患研究所教授)における研究課題「遺伝性側頭葉てんかんのシナプスおよび神経回路病態の解明」(H23-26) (研究代表者・深田優子)の一環として得られました。また、本研究の一部は、厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究における研究課題「Isaacs 症候群の診断、疫学および病態解明に関する研究 (H24-25) (研究代表者・渡邊修)、新学術領域研究「包括型脳科学研究推進支援ネットワーク」(領域代表: 木村實 玉川大学脳科学研究所所長)における「リソース・技術支援」(渡辺雅彦拠点)による支援を受けて実施されました。

論文情報

Autoantibodies to Epilepsy-Related LGI1 in Limbic Encephalitis Neutralize LGI1-ADAM22 Interaction and Reduce Synaptic AMPA Receptors
Toshika Ohkawa, Yuko Fukata, Miwako Yamasaki, Taisuke Miyazaki, Norihiko Yokoi, Hiroshi Takashima, Masahiko Watanabe, Osamu Watanabe, and Masaki Fukata
米国の神経科学誌 (Journal of Neuroscience) 2013年11月13日発行

<研究に関すること>

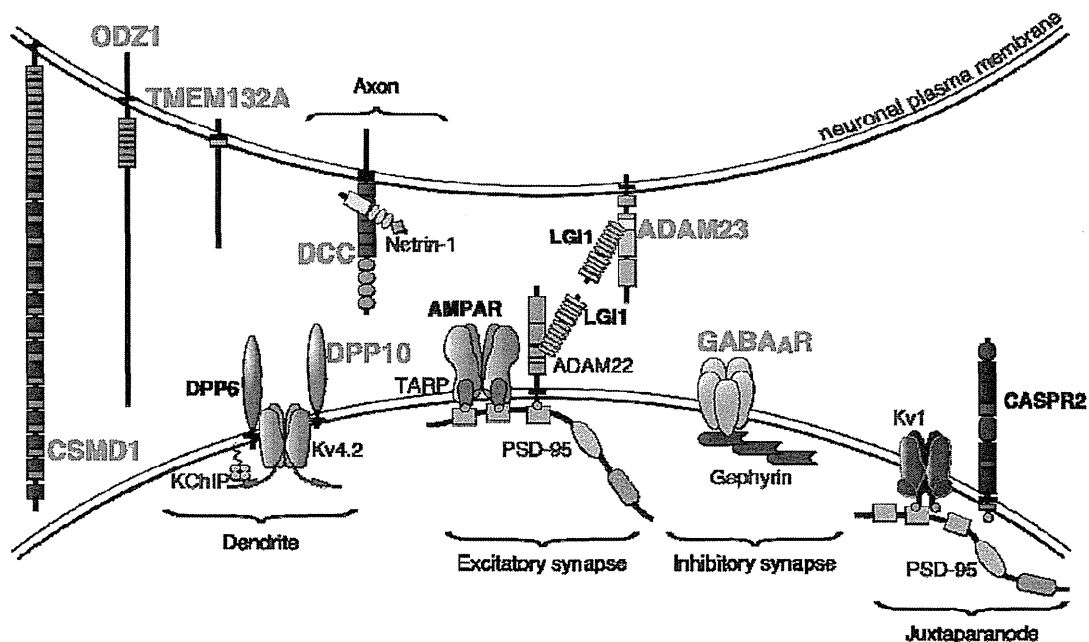
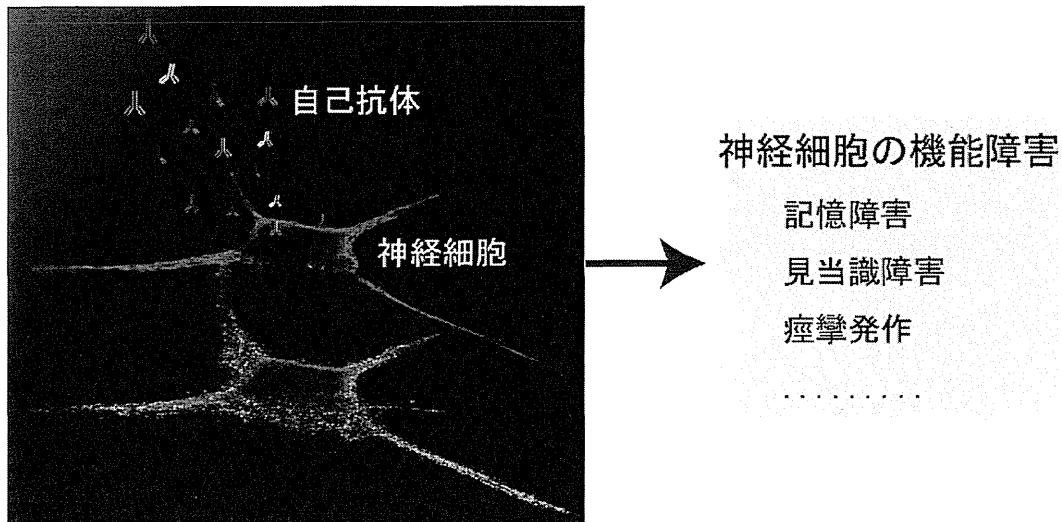
自然科学研究機構 生理学研究所 生体膜研究部門 教授
深田 正紀 (フカタ マサキ)
〒444-8585 愛知県岡崎市明大寺町字西郷中38
Tel : 0564-59-5873 Fax : 0564-59-5870
E-mail : mfukata@nips.ac.jp

<広報に関すること>

自然科学研究機構生理学研究所 広報展開推進室
学術情報発信担当主幹 柿木 隆介
TEL : 0564-55-7723 FAX : 0564-55-7721
E-mail : pub-adm@nips.ac.jp

研究成果の取り扱いについては、下記の解禁時間以降でお願い申し上げます。
 新聞 : 日本時間 11月13日(水) 朝刊
 テレビ・ラジオ・インターネット : 日本時間 11月13日(水) 午前6時

図1 新規自己抗体の発見



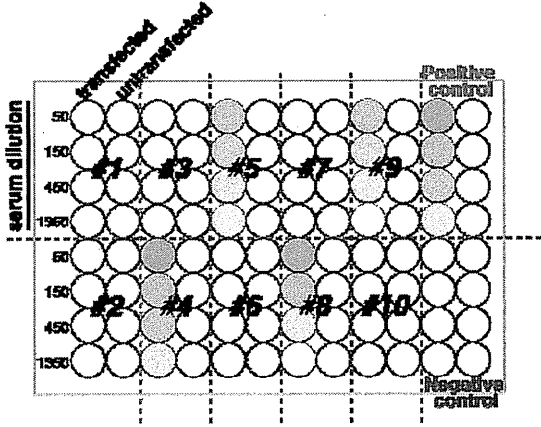
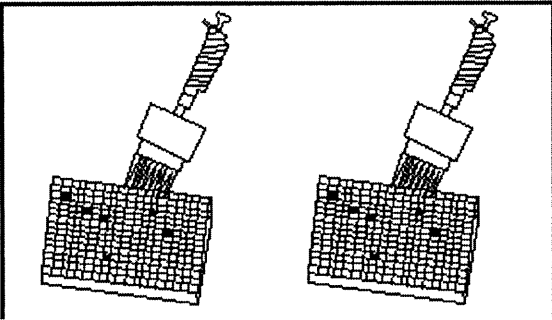
自己抗体は文字通り自己の蛋白質に対して反応し、細胞、組織、臓器に障害を引き起こします。今回、研究グループは脳神経細胞に対する既知の自己抗体（黒字の蛋白質に対する抗体）に加えて、さまざまな蛋白質に対する新規の自己抗体（赤字の蛋白質に対する抗体）を発見しました。

研究成果の取り扱いについては、下記の解禁時間以降でお願い申し上げます。
 新聞 : 日本時間 11月13日(水) 朝刊
 テレビ・ラジオ・インターネット : 日本時間 11月13日(水) 午前6時

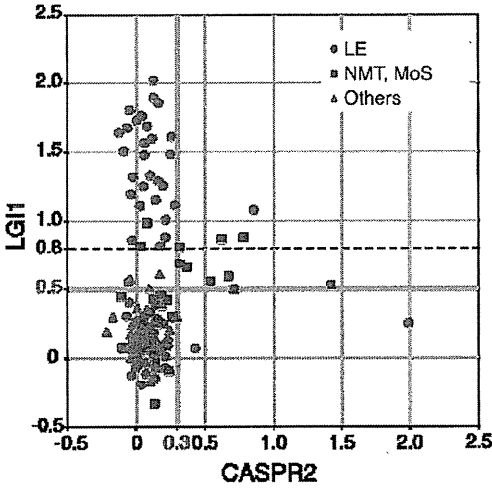
図 2

複数の自己抗体を同時測定できる Multiplex ELISA 法の開発

今回、多数の新規自己抗体の標的抗原を同定したことにより、一人の患者血清中にどのタイプの抗体がどの程度存在しているかを簡便、高感度、かつ特異的に測定することが可能となりました。



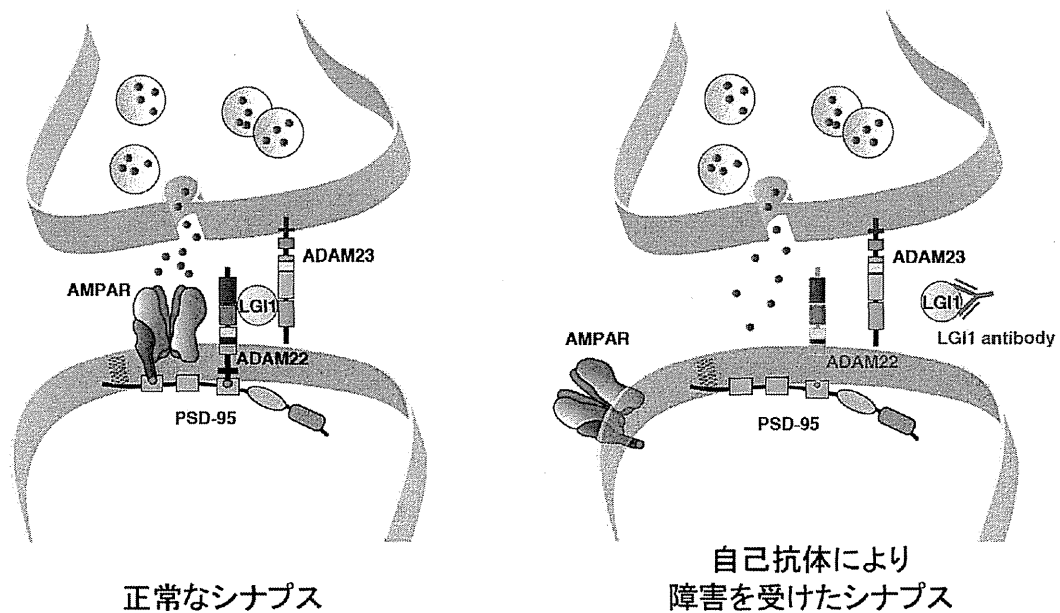
LGI1 抗体価（縦軸）と CASPR2 抗体価（横軸）と疾患との関連性を示しています。LGI1 抗体価が 0.8 以上の患者さんは殆ど例外なく辺縁系脳炎と診断されていたことが明らかになりました。一方、CASPR2 抗体価が 0.3 以上の患者さんは筋緊張病のケースが有意に多いことが分かりました。



研究成果の取り扱いについては、下記の解禁時間以降でお願い申し上げます。
 新聞 : 日本時間 11月13日(水) 朝刊
 テレビ・ラジオ・インターネット : 日本時間 11月13日(水) 午前6時

図 3

LG11 自己抗体は LG11 と ADAM22/23 との結合を阻害する



通常、LGI1はシナプス間隙でADAM22、ADAM23と結合し、AMPA受容体を精緻にコントロールしている。一方、LGI1の機能が先天的に欠損したり(家族性側頭葉てんかん)、自己抗体により後天的に阻害されると(辺縁系脳炎)、シナプスにおけるAMPA受容体機能が低下し無秩序なシナプス伝達が生じる。その結果、痙攣発作を伴うてんかん病態や記憶障害が生じると考えられます。

研究成果の取り扱いについては、下記の解禁時間以降でお願い申し上げます。	
新聞	: 日本時間 11 月 13 日 (水) 朝刊
テレビ・ラジオ・インターネット	: 日本時間 11 月 13 日 (水) 午前 6 時

言葉解説

“自己抗体”

本来産生されることのない自己の物質に対してできた抗体で、自己の細胞や組織、臓器に障害を引き起こし、自己免疫疾患の原因となります。LGI1 以外にも NMDA 受容体や AMPA 受容体に対する自己抗体が自己免疫性脳炎で報告されています (図 1)。

“辺縁系脳炎”

亜急性の近時記憶障害、見当識障害で発症し、極期には痙攣発作をきたす重篤な疾患。治療法はその原因により大きく異なり、感染が原因の場合には感染症に対する治療が必要となり、自己免疫性の場合には免疫療法が第一選択となります。しかし、自己免疫性の場合には有効な検査法が十分確立されておらず、診断が困難な場合があります。

“てんかん”

脳神経細胞や神経回路の過剰あるいは無秩序な興奮によって反復性の痙攣発作や意識消失等の発作が生じる疾患の総称で、人口の約 1%程度に発症する神経疾患。

“てんかん原因分子 LGI1”

神経細胞に特異的に発現する分泌蛋白質であり、その変異は遺伝性側頭葉てんかんを引き起こします。LGI1 はシナプスで分泌され、ADAM22、および ADAM23 受容体と結合し、シナプス伝達 (AMPA 受容体機能) を精緻に制御します (図 3)。LGI1 欠損マウス (ノックアウトマウス) では、シナプス伝達の異常により全てのマウスが致死性てんかんを必発します。

“シナプス伝達”

神経細胞同士はシナプスという接続部を介して相互に情報伝達を行います。シナプス伝達はこのシナプス間の情報伝達を指します。シナプス伝達の効率はそのシナプスの使用状況や外界刺激の種類に応じて柔軟に変化することから、記憶や学習の分子基盤と考えられています。

“AMPA 受容体”

AMPA 型グルタミン酸受容体は興奮性の神経伝達物質グルタミン酸の受容体の一つで、それ自体が Na イオンを透過させるイオンチャネルとして機能します。また、AMPA 受容体は外界刺激によりシナプスにおける発現量が大きく変化すること、および興奮性シナプス伝達の大部分を担うことからシナプス可塑性の根幹をなす分子としてその制御機構は注目を集めています。

II 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
渡邊 修	Isaacs症候群とMorvan症候群	楠 進	免疫性神経疾患ハンドブック	南江堂	東京	2013	285-295
渡邊 修	免疫性神経疾患と不随意運動	高橋良輔	パーキンソン病と運動異常	中山書店	東京	2013	220-227
渡邊 修	抗VGKC複合体抗体を伴った辺縁系脳炎	水澤英洋	神経症候群(第二版)II	日本臨床	東京	2014	723-727
渡邊 修	抗VGKC複合体抗体が関連するIsaacs症候群、Morvan症候群、辺縁系脳炎	鈴木則宏、祖父江 元、荒木信夫、宇川義一、川原信隆	Annual Review 2015 神経	中外医学社	東京	2015	93-99

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Toshika Ohkawa, Yuko Fukata, Miwako Yamasaki, Maisuke Miyazaki, Norihiko Yokoi, Hiroshi Takashima, Masahiko Watanabe, Osamu Watanabe, Masaki Fukata	Autoantibodies to epilepsy-related LGI1 in limbic encephalitis neutralize LGI1-ADAM22 interaction and reduce synaptic AMPA receptors.	Journal of Neuroscience	33(46)	18161-18174	2013
Toshika Ohkawa, Shin'Ichiro Satake, Norihiko Yokoi, Yu Miyazaki, Tomohiko Ohshita, Gen Sobue, Hiroshi Takashima, Osamu Watanabe, Yuko Fukata, Masaki Fukata	Identification and Characterization of GABAA Receptor Autoantibodies in Autoimmune Encephalitis	Journal of Neuroscience	34(24)	8151-8163	2014
Kyoko Kanazawa, Riki Matsumoto, Akihiro Shimotake, Masako Kinoshita, Akiko Otsuka, Osamu Watanabe, Keiko Tanaka, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda	Persistent frequent subclinical seizures and memory impairment after clinical remission in smoldering limbic encephalitis	Epileptic Disord	16	312-317	2014

Yoshiko Murata, Osamu Watanabe, Go Taniguchi, Daichi Sone, Mao Fujioka, Mitsutoshi Okazaki, Eiji Nakagawa, Yutaka Watanabe, Masako Watanabe	A case of autoimmune epilepsy associated with anti-leucine-rich glioma inactivated subunit 1 antibodies manifesting electrical shock-like sensations and transparent sadness	Epilepsy and Behavior Case Reports	4	91-93	2015
Misawa S, Sato Y, Katayama K, Nagashima K, Aoyagi R, Sekiguchi Y, Sobue G, Koike H, Yabe I, Sasaki H, Watanabe O, Takashima H, Nishizawa M, Kawachi I, Kusunoki S, Mitsui Y, Kikuchi S, Nakashima I, Ikeda S, Kohara N, Kanda T, Kira J, Hanaoka H, Kuwabara S; Japanese POEMS Syndrome for Thalidomide (J-POST) Trial Study Group.	Safety and efficacy of thalidomide in patients with POEMS syndrome: a multicentre, randomised, doubleblind, placebocontrolled trial.	Lancet Neurol.	15(11)	1129-1137	2016
渡邊 修	自己免疫性脳炎と認知症	Brain and Nerve	68 (4)	341-350	2016
渡邊 修	VGKC 抗体関連脳症とその周辺疾患	Brain and Nerve	68 (9)	1011-1023	2016
渡邊 修	抗 VGKC 複合体抗体陽性の免疫性神経疾患の広がり	医学のあゆみ	255 (5)	505-511	2015

III 研究成果の刊行物・別刷

その他の免疫性神経疾患

D

6. Isaacs症候群とMorvan症候群

すぐに役立つ 診療のエッセンス

- Isaacs症候群は、筋痙攣と手指の開排制限 (pseudomyotonia) を特徴とする。
- 神経終末での電位依存性カリウムチャネル (VGKC) の機能異常による末梢神経の過剰興奮で起こる。
- Isaacs症候群では約3割、Morvan症候群ではほとんどの例で、抗VGKC複合体抗体が陽性である。
- 随伴する症状は多彩で、痛みが前景に立つ症例もあり、複合局所疼痛症候群などの他疾患との鑑別に注意を要する。
- 抗VGKC複合体抗体の標的抗原は、Kv (VGKCそのもの)、Caspr-2およびLGI-1が知られている。
- 治療は、軽症例では、Naチャンネルブロック作用を有する抗てんかん薬が用いられる。重症例では、血液浄化療法や免疫グロブリン大量静注 (IVIg) が試される。

1 臨床疫学

キーポイント

- Isaacs症候群は、筋痙攣、手指の開排制限を主症状とする。
- 自己抗体により神経終末における末梢神経の過剰興奮が惹起されることによる。
- Morvan症候群は、Isaacs症候群の末梢神経の異常に加え、自律神経障害、中枢神経障害を呈する。

Isaacs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 (neuromyotonia：叩打性ミオトニアを認めない神経由来の筋弛緩遅延) を主徴とする疾患であり、1961年に「A syndrome of continuous muscle-fibre activity」としてはじめて記載された。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、血液神経関門 (BNB) 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¹⁾。さらにその後、電位依存性カリウムチャネル (VGKC) に対する自己抗体 (抗VGKC抗体) が関与することが明らかになった²⁾。

Morvan症候群 (MoS) は、①Isaacs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、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³⁾。

ちなみにICD10コードでは、Isaacs症候群は、ニューロミオトニア、神経ミオトニア、神経ミオトニー、神経性緊張病と同義とされ、G711「アイザック症候群」に分類され（日本語の読みとしては「アイザックス」が正しい）、一方、Morvan症候群は、遺伝性および特発性ニューロパチーとしてG608「モルバン病」と分類されている。

2 症状と神経学的所見

— キーポイント —

- Isaacs症候群の中核症状は、睡眠時も持続する四肢・躯幹の持続性筋痙攣または筋硬直である。
- 多くは持続性の筋痙攣で筋肥大が起こるが、難治例では、筋力低下が起こる。
- 疼痛やしびれ感などの感覚異常もみられる。
- 比較的下肢に限局した筋痙攣のみを呈する一群をcramp-fasciculation症候群と呼ぶ。
- Morvan症候群は、圧倒的に男性に多く、筋痙攣に加え不眠などの中枢神経症状を伴い、多彩な自律神経症状とともに「足が焼けつくような」神経原性の疼痛を伴う。

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、躯幹にみられる筋痙攣、筋硬直、ニューロミオトニアと、ミオキミア、線維束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、責任病変部位はBNBのない神経終末が主とされている。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BNB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。ときに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（表1）、Isaacs症候群のみならず、cramp-fasciculation症候群でも抗VGKC抗体が認められ、両症候群に質的な相違点はないと考えられている⁴⁾。

一方、Morvan症候群は、Isaacs症候群の典型的な症状に、大脳辺縁系の異常を示唆する空間的・時間的記銘力障害、幻覚、近時記憶障害、不眠、複雑な夜間行動障害や、不整脈、便秘、尿失禁などの多彩な自律神経症状を伴う。Morvan症候群は、きわめてまれな疾患で、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。英国を中心とした29例（日本の2例を含む）の検討で、以下のことが明らかになった⁵⁾。圧倒的に男性に多く（27例/29例、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例/29例、86.2%）と血圧変動など心血管系の不安定（14例/29例、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

表1 Isaacs症候群関連疾患の典型的臨床徴候

疾患	臨床徴候	筋電図所見
cramp-fasciculation症候群	筋痙攣 筋線維束攣縮 筋硬直	spontaneous single MU ^{*3} discharges fasciculations after-discharges
Isaacs症候群	上記に加えて ミオキミア ^{*1} 偽ミオトニア ^{*2} 筋肥大 過剰発汗	上記に加えて spontaneous continuous MU discharges ミオキミア放電 ニューロミオトニア放電
Morvan症候群	上記に加えて 幻覚 不眠症 気分変容	上記に同じ

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

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

*3：motor unit（運動単位）

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。

3 病理と発症機序

キーポイント

- 2価の抗VGKC抗体が2個のVGKC蛋白をcross-linkingすることにより、チャンネルの内在化が起こる。
- 結果、細胞表面のチャンネルの総数が減少することでカリウム電流の抑制が生じ、末梢神経の過剰興奮が起こる。

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は次のように考えられている（図1）^{20,21}。①抗VGKC抗体は、補体が存在しない条件下で、神経細胞のカリウム電流を抑制する⁶。すなわち重症筋無力症で見られる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⁷。③このVGKCの総数の減少は、2価のVGKC抗体と2個のVGKC蛋白とのcross-linkingにより生じる⁸。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。

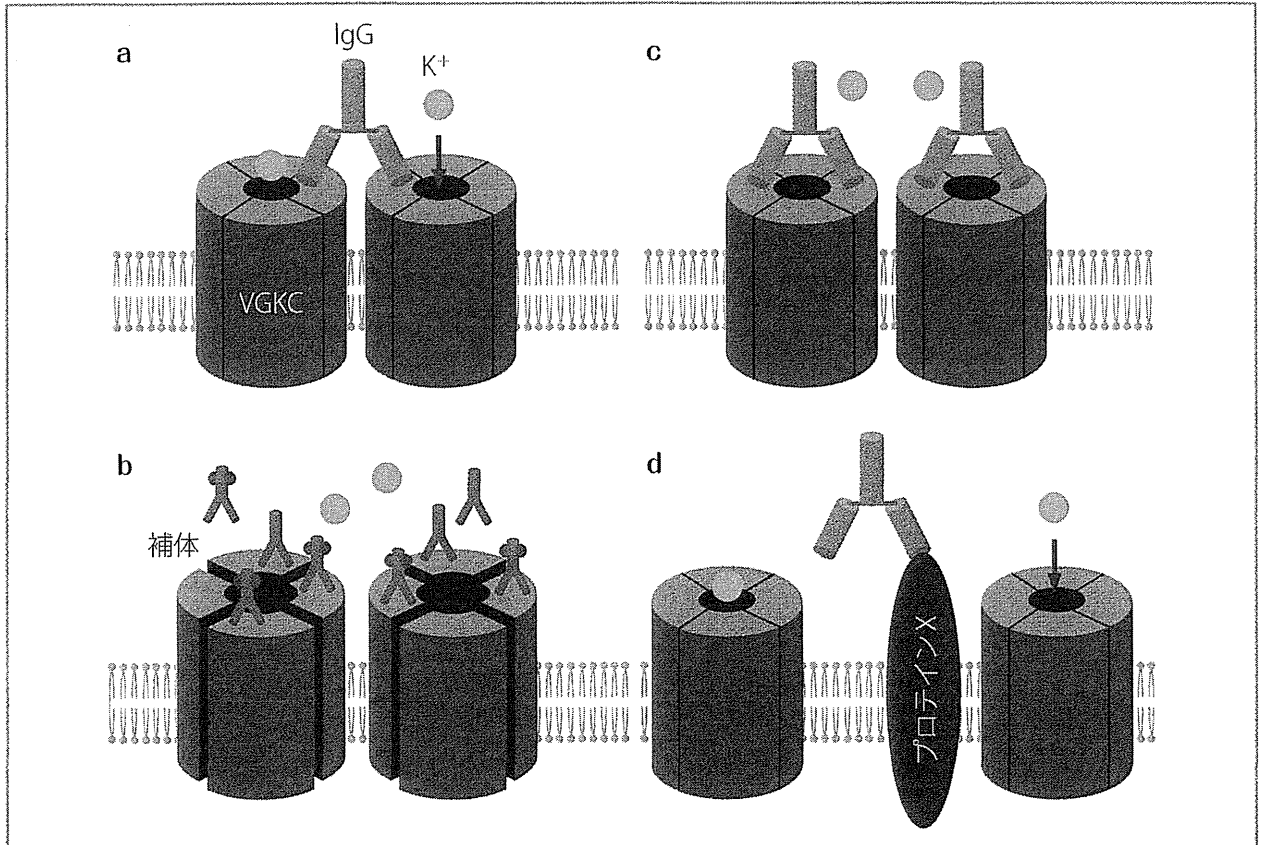


図1 Isaacs症候群における K^+ current抑制の機序

- a** : 2価の結合抗体による隣接したVGKCのcross-linkingにより, VGKCの細胞質内への取り込みが亢進し, チャンネル密度が低下した結果, カリウム電流が抑制される.
- b** : 補体によるチャンネルの破壊.
- c** : ブロッキング抗体により, 直接, カリウム電流が抑制される.
- d** : VGKCのclusteringに関連する既知または未知の蛋白質に対する抗体が存在し, 結果, VGKC密度が低下する. 現在までの知見より, **b**や**c**の機序は否定的である.

(文献20, 21より作成)

4 検査所見

— キーポイント —

- Isaacs症候群では, 電気生理学的検査として, 針筋電図およびF波検査が重要である.
- 抗VGKC複合体抗体は約3割の患者で検出されるが, 陰性でもIsaacs症候群の否定にはならない.
- Morvan症候群は, 抗VGKC複合体抗体陽性例が多く, 神経原性疼痛や胸腺腫合併に抗Caspr-2抗体が, 低ナトリウム血症および妄想・幻覚・情動高揚などの中枢神経症状は抗LGI-1抗体に関連する.

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 doublet, triplet, multiplet などのミオキミア放電や fasciculation potential, ニューロミオトニア放電 (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みられることがある. これらの神経生理学的所見がみられれば, 抗VGKC複合体抗体の陽性率が高くなる.

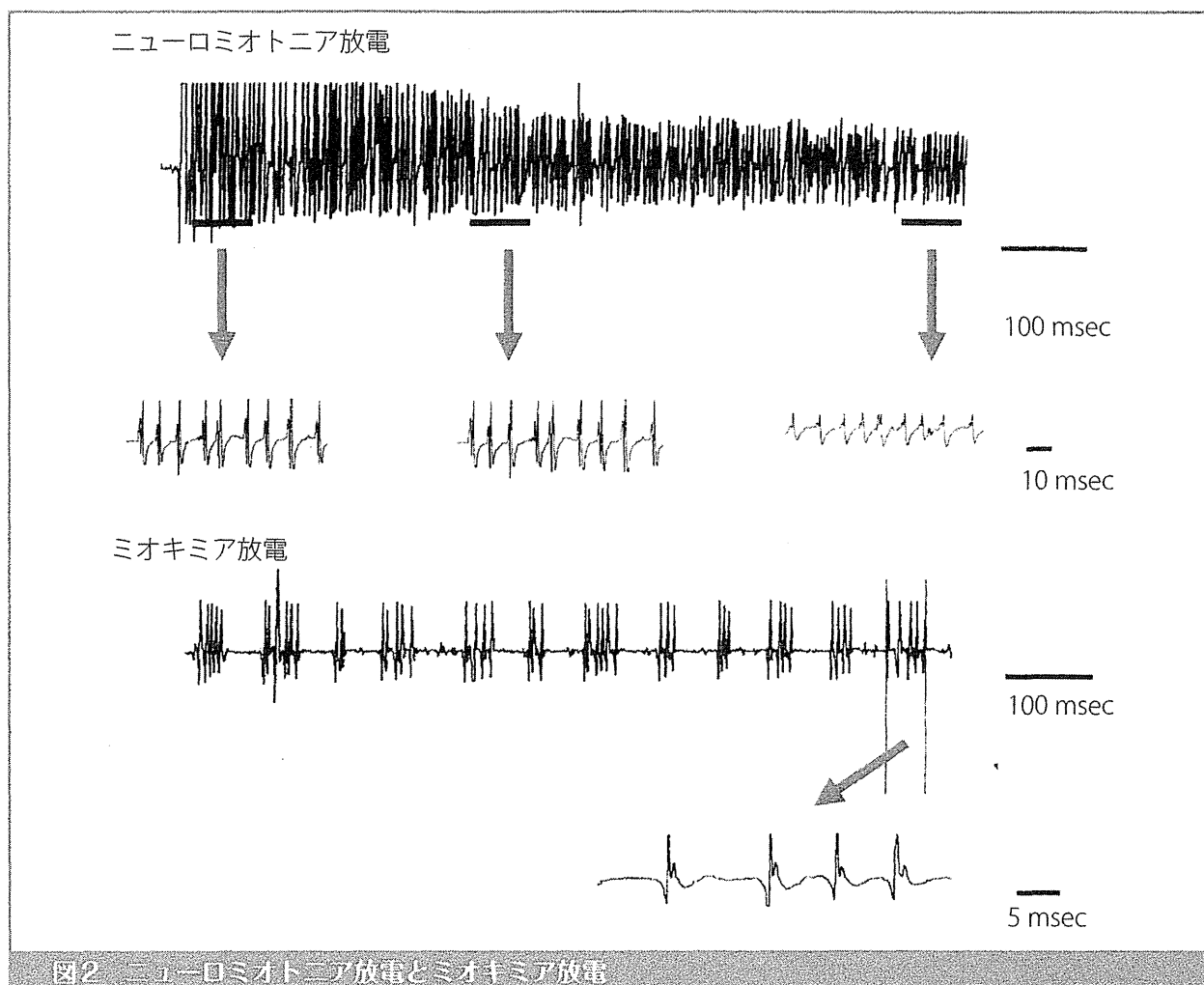


図2 ニューロミオトニア放電とミオキミア放電

抗VGKC抗体陽性Isaacs症候群の一例で観察された。ニューロミオトニア放電は治療により、減衰・消失したが、ミオキミア放電と線維束攣縮電位は残存した。

(文献21より引用改変)

a 電気生理学的検査

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。ミオキミア放電とは、不随意に反復的に発射する運動単位電位で临床上ミオキミアを伴う。単一運動単位が一定の頻度（5～150Hz：しばしば60Hz以下）で2～10回放電（doublets, triplets, mutipleths）し、この一群が0.1～10秒間で反復する。またニューロミオトニア放電は、突発性に生じる運動単位発射で、運動神経軸索に起因し、数秒間にわたって高頻度（150～300Hz）の発射が認められるが、典型的な例では反復する活動電位の振幅が漸減する。このように、発射頻度など両者の筋電図学的定義は異なるが、その病態生理は共通で、ときに同一の症例で両方の放電を観察することがある（図2）²¹⁾。また、F波測定時にstimulus-induced repetitive dischargesが、F波の後に観察されることもあり（図3）、nerve terminalに加え、同じくblood-nerve barrierが脆弱な神経根も障害部位である可能性が指摘されている。

b 抗VGKC（複合体）抗体

抗VGKC抗体は、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

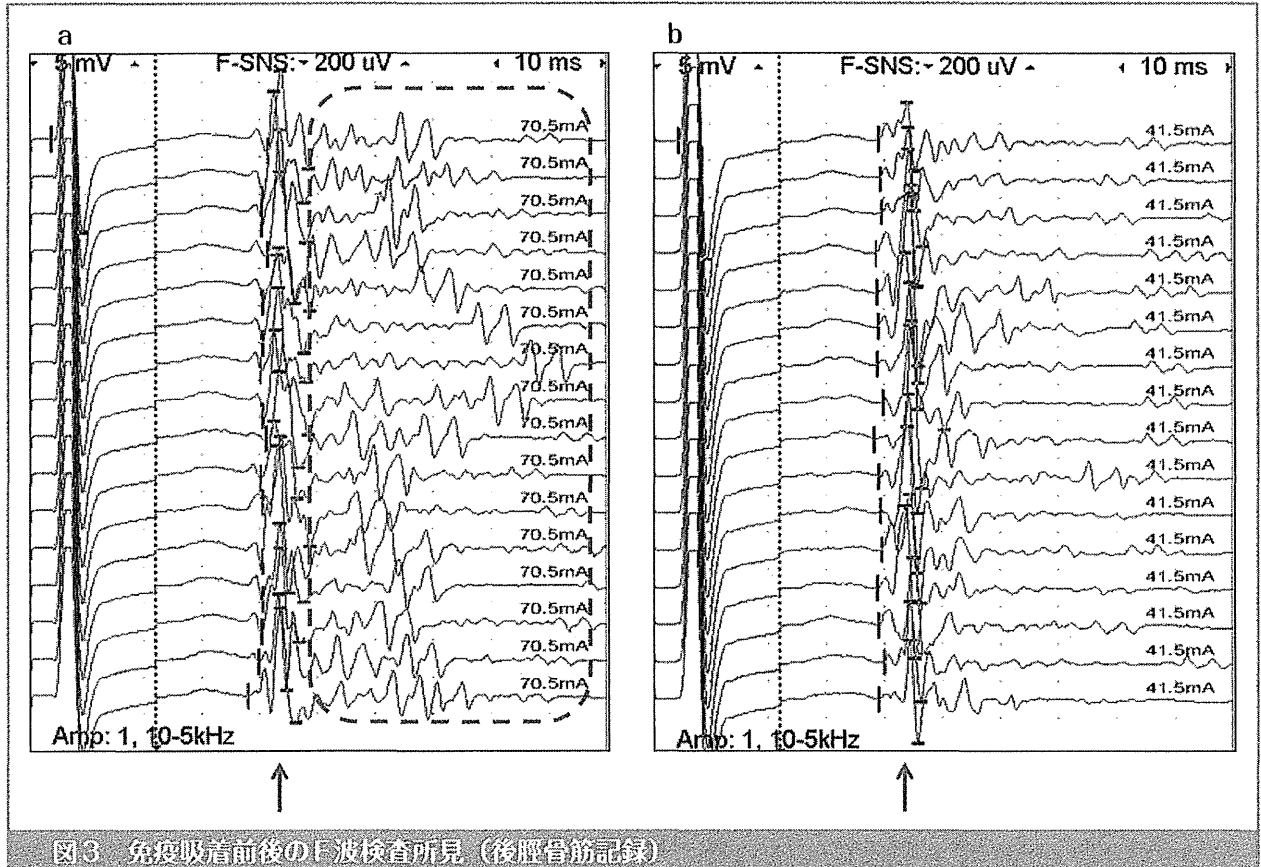


図3 免疫吸着前後のF波検査所見（後脛骨筋記録）

吸着前（a）認めていたF波（↑）誘発後の反復放電SIRD（破線）が、吸着後（b）では頻度の減少と持続の短縮を認める。末梢神経興奮性の改善を示唆している。

SIRD：stimulus induced repetitive discharge

ニング測定は、以下の手順で行われる。ウサギ脳ホモジネートをジギトニンで可溶化した後、VGKCのリガンドである ^{125}I - α 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で希釈した被験者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、実際には、VGKCはleucine rich glioma inactivated protein 1 (LGI-1) やcontactin associated protein 2 (Caspr-2) など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4）、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。前述のラジオイムノアッセイ（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LGI-1抗体と抗Caspr-2抗体

抗VGKC複合体抗体の中で、代表的な抗LGI-1抗体と抗Caspr-2抗体について表2にまとめた^{9,10)}。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neuropil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（antidiuretic hormone：ADH）分泌細胞に反応することにより高頻度に抗利尿ホルモン分泌

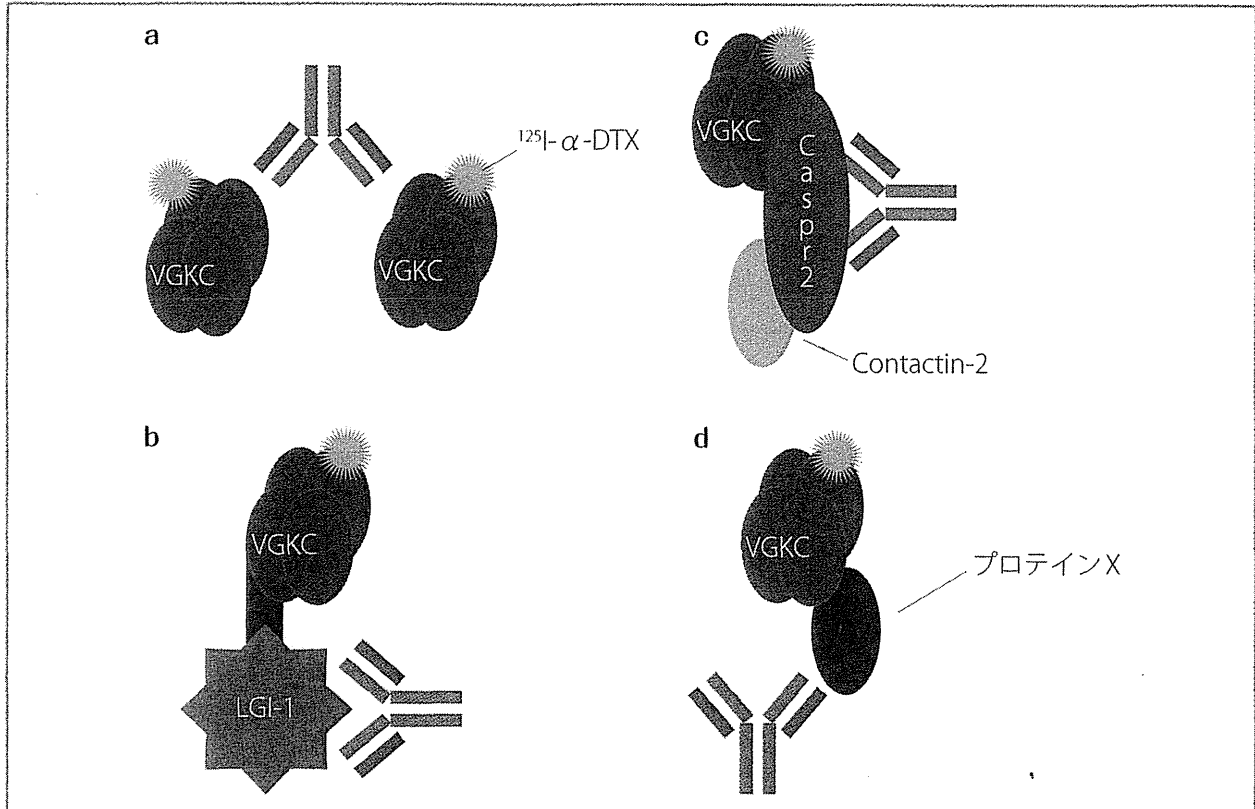


図4 抗VGKC抗体から抗VGKC複合体抗体へ

^{125}I - α デンドロトキシン (DTX) を用いた免疫沈降法で検出される抗体は、当初、VGKCそのものに対しての自己抗体と考えられていた (a)。生体内ではVGKCは他の分子で複合体を形成しており、LGI-1 (b) や Caspr-2 (c) に対する自己抗体をも検出していることが明らかになった。未知の標的抗原の存在も指摘されている (d)。

異常症候群 (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone : SIADH) を合併する。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 (BBB) やBNB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。

5 診断

キーポイント

- 末梢神経の過剰興奮を電気生理学的に証明するのが重要である。
- 傍腫瘍性症候群の側面もあり、胸腺腫や肺癌などの悪性腫瘍の検索をする必要がある。

表2 抗LGI-1抗体と抗Caspr-2抗体のまとめ

	抗LGI-1抗体	抗VGKC複合体抗体	抗Caspr2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		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 GAD65		～20% AChR MuSK GAD65
相対的発生率 (自己免疫性脳炎)	30%		3%

(文献9, 10をもとに作成)

Isaacs症候群の抗VGKC複合体抗体陽性率は約30%であり，また診断基準もないため，現状では以下のように考える。睡眠で消失せず，運動や虚血で増強する持続性の全身性筋痙攣，筋硬直，ミオキミアがあり，針筋電図で安静時に多発性のミオキミア放電，ニューロミオトニア放電，fasciculation potentialを認め，かつその原因となる基礎疾患がなければIsaacs症候群の可能性が高い。抗VGKC複合体抗体が陽性であればIsaacs症候群と診断しうるが，陰性であっても他の自己抗体が陽性であり，自己免疫疾患の可能性があればIsaacs症候群と診断する。一方，Isaacs症候群は傍腫瘍性症候群としての側面もあり，胸腺腫や肺癌の合併が少なくない。このため，これらの腫瘍の検索を行う必要がある。

Morvan症候群については，Isaacs症候群と同様，電気生理学的に末梢神経の過剰興奮を証明し，発汗過多などの自律神経障害に加え，不眠や健忘などの中枢神経障害を伴う場合は本症候群と診断できる。

6 治療と予後

キーポイント

- Isaacs症候群軽症例では、ナトリウムチャネル阻害作用を持つ抗てんかん薬で対症的に治療するが、日常生活に支障をきたす例では、免疫療法を試みる。
- Morvan症候群では積極的に免疫療法を試みる。
- 重症筋無力症合併例や傍腫瘍性症候群例では、原疾患の精査・加療を努めることも重要である。

Isaacs症候群関連疾患はいずれもまれな疾患で、ランダム化比較試験などのエビデンスはない。もし胸腺腫や肺癌を合併している場合は、その切除により臨床症状の改善がみられる。しかし切除後もある程度症状が持続することがあり、その際には後療法として免疫療法や対症療法が必要なことがある。

5 cramp-fasciculation 症候群および Isaacs 症候群

基本的な治療方針は、日常生活にさほど影響がなければ、まずは末梢神経のNa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。抗VGKC抗体陽性で、自己免疫関連と考えられる症例でcarbamazepineやphenytoinなどの抗てんかん薬で緩解し、血漿交換などの免疫療法を必要としない症例も存在する¹¹⁾。難治症例や、日常生活に著しい支障をきたす場合は、血漿交換による抗VGKC複合体抗体の除去が有効である^{1, 2, 12, 13)}。重症筋無力症合併例では、血漿交換後のステロイドとazathioprineの併用での後療法が推奨されている。免疫グロブリン大量静注(IVIg)については、合計5例の使用経験が報告されているが^{14~16)}、1例のみ著効、3例で無反応、1例では増悪している¹⁴⁾。

5 Morvan 症候群

Morvan症候群は、neuromyotonia、発汗異常などの末梢神経興奮性亢進に加え、重篤な睡眠障害、幻覚などの中枢神経症状を伴う疾患であるが、Liguoriらは抗VGKC抗体を認め血漿交換で寛解した76歳男性(剖検時に肺腺癌あり)を報告した³⁾。一方、Bequetらは、筋痙攣、ミオキミア、全身性の筋繊維束攣縮、発汗過多、および睡眠異常を認めた35歳男性でIVIgを行ったところ、症状の改善が半年間持続したと報告している¹⁷⁾。

血漿交換については、欧米の論文では詳細な記載はないが、血漿蛋白質分画(plasma protein fraction: PPF)とデキストランで置換する単純血漿交換が頻用されている¹⁾。日本では、二重膜濾過血漿交換が有効であった症例報告がある¹⁸⁾。また日本で頻用され、未知の感染症の心配もなく、血漿蛋白の置換を必要としない免疫吸着による血漿交換でも有効例が報告されている¹⁹⁾。まず、侵襲のより少ない免疫吸着法を選択し、それが無効な場合は、二重膜濾過を選択する。抗VGKC複合体抗体は補体を介在しないIgG 4が主たるサブクラスであり、免疫吸着法を選択する場合は処理量を工夫する。

5 経過・予後

発症要因は不明で、発症すると症状は持続し自然寛解はまれである。症状は寒冷などの自然

環境や運動，日常生活の負荷により変動する。治療によって症状の改善をみるが，完治までは至らないことが多く，長期にわたる治療を要する。

Isaacs症候群においては，当初，疾患マーカーと考えられていた抗VGKC複合体抗体の陽性率も低いため，病態の解明とともに新規疾患マーカーの開発が望まれる。また，Morvan症候群の半数例は，抗LGI-1抗体，抗Caspr-2抗体ともに陽性であり⁴⁾，抗VGKC複合体抗体陽性のIsaacs症候群約4割で抗LGI-1抗体が陽性である。抗体の量比と症状の関連性の解明が期待される。さらに，Isaacs症候群の診断基準はなく，疫学も明らかではない。厚生労働省の難治性疾患等克服研究事業の一環として，Isaacs症候群の診断基準の作成および疫学調査の作業がはじまっている。

●文献

- 1) Sinha S et al : Autoimmune aetiology for acquired neuromyotonia (Isaacs' syndrome). *Lancet* **338** : 75-77, 1991
- 2) Hart I et al : phenotype variants of autoimmune peripheral nerve hyperexcitability. *Brain* **125** : 1887-1895, 2002
- 3) Liguori R et al : Morvan's syndrome : peripheral and central nervous system and cardiac involvement with antibodies to voltage-gated potassium channels. *Brain* **124** : 2417-2426, 2001
- 4) Newsom-Davis J and Mills K : immunological association of acquired neuromyotonia (Isaacs' syndrome). *Brain* **116** : 453-469, 1993
- 5) Irani SR et al : Morvan syndrome : Clinical and serological observations in 29 cases. *Ann Neurol* **72** : 241-255, 2012
- 6) Sonoda Y et al : Serum of Isaacs' syndrome suppresses potassium channels in PC-12 cell lines. *Muscle Nerve* **19** : 1439-1446, 1996
- 7) Nagado T et al : Potassium current suppression in patients with peripheral nerve hyperexcitability. *Brain* **122** : 2057-2066, 1999
- 8) Tomimitsu H et al : Mechanism of action of voltage-gated K⁺ channel antibodies in acquired neuromyotonia. *Ann Neurol* **56** : 440-444, 2004
- 9) Vincent A et al : Autoantibodies associated with diseases of the CNS : new developments and future challenges. *Lancet Neurol* **10** : 759-772, 2011
- 10) Lancaster E et al : Investigations of Caspr2, an autoantigen of encephalitis and neuromyotonia. *Ann Neurol* **69** : 303-311, 2011
- 11) Vincent A et al : pathogenic autoantibodies to neuronal disorders. *J Neuroimmunol* **100** : 169-118, 1999
- 12) Heidenreich F, Vincent A : Antibodies to ion-channel proteins in thymoma with myasthenia, neuromyotonia, peripheral neuropathy. *Neurology* **50** : 1483-1485, 1998
- 13) Vernino S, Auger R, Emslie-Smith A, et al : myasthenia, thymoma, presynaptic antibodies, and a continuum of neuromuscular hyperexcitability. *Neurology* **53** : 1233-123, 1999
- 14) Ishii A et al : Clinical evaluation of plasma exchange and high dose intravenous immunoglobulin in a patient with Isaacs' syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **57** : 840-842, 1995
- 15) Van den Berg J et al : acquired neuromyotonia : superiority of plasma exchange over high-dose intravenous human immunoglobulin. *J Neurol* **246** : 623-625, 1999
- 16) Hayat G et al : neuromyotonia : autoimmune pathogenesis and response to immune