

- modulating therapy. *J Neurol Sci* **181** : 38-43, 2000
- 17) Bequet D et al : Isaacs' syndrome : long-term improvement with intravenous polyvalent immunoglobulins. *Rev Neurol (Paris)* **153** : 602-604, 1997
 - 18) Tanosaki M et al : Reversible F-wave hyperexcitability associated with antibodies to potassium channels in Isaacs' syndrome. *Eur J Neurol* **6** : 95-98, 1999
 - 19) Nakatsuji Y et al : Isaacs' syndrome successfully treated by immunoadsorption plasmapheresis. *Acta Neurol Scand* **102** : 271-273, 2000
 - 20) 渡邊 修ほか : 目でみるバイオサイエンス : Kチャンネル異常 (Isaacs症候群). *内科* **89** : 156-159, 2002
 - 21) Arimura K et al : Immune-mediated potassium channelopathies. *Functional Neuroscience : Evoked Potentials and Related Techniques*, Barber C et al (eds), Elsevier, Amsterdam, p269-275, 2006

III. 症候性の不随意運動と併存疾患

免疫性神経疾患と不随意運動

Point

- 自己抗体による電位依存性カリウムチャンネル (VGKC) の機能異常が、末梢神経の過剰興奮による筋痙攣を主徴とするアイザックス症候群を引き起こす。
- 自己抗体による脊髄前角細胞の GABA 抑制系の破綻が stiff-person 症候群の筋硬直の原因となる。
- 抗 NMDA 受容体脳炎は、特定の病期に多彩な不随意運動を呈し、抗 VGKC 複合体抗体関連辺縁系脳炎は、健忘や失見当識に先行して一側の顔面と上肢に限局した特異なジストニア様の不随意運動を呈する。

免疫性神経疾患では、多発性硬化症の有病性強直性攣縮や CNS ループスの舞踏病様の運動異常症など、その疾患の多彩な症候の一つとして不随意運動がみられることがある。また橋本脳症においても約 1/3 の例で振戦、ミオクローヌス、舞踏病様運動、アテトーゼなどの不随意運動を伴うとされている。本稿では、不随意運動が主症状となっているアイザックス症候群 (Isaacs syndrome)、stiff-person 症候群 (stiff-person syndrome : SPS) に焦点を当てて概説する。また自己免疫性脳炎の中で、経過中に特異な不随意運動を呈する抗 NMDA^{*1} 受容体脳炎と抗 VGKC^{*2} 複合体抗体関連辺縁系脳炎についてまとめた。これらは、神経情報伝達におけるリガンドの機能異常か、リガンド依存性または電位依存性イオンチャンネルの機能異常により起こる。

* 1 NMDA
N-methyl-D-aspartate
(N-メチル-D-アスパラギン酸)

* 2 VGKC
voltage-gated potassium channel (電位依存性カリウムチャンネル)

Key words

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、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。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臨床ミオキミアを伴う。単一運動単位が一定の頻度 (2~60 Hz) で 2~10 回放電し、この 1 群が 0.1~10 秒間で反復する。

末梢神経由来の不随意運動を呈する疾患—アイザックス症候群

概念

アイザックス症候群は持続性の四肢・体幹の筋痙攣、ミオキミア (myokymia)、ニューロミオトニア (neuromyotonia ; 神経性筋強直) を主徴とする疾患である。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、血液神経関門の脆弱な神経終末や神経根が責任病変部位である。抗 VGKC 複合体抗体により、VGKC の機能異常が起こり、末梢神経の過剰興奮が惹起される。

アイザックス症候群の不随意運動

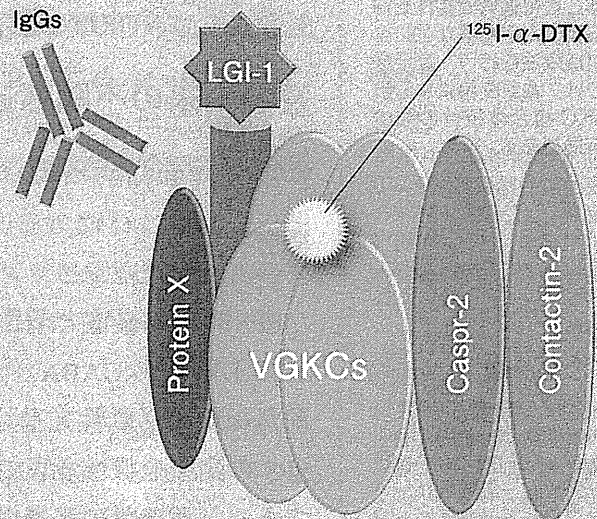
アイザックス症候群は、四肢・体幹にみられる筋痙攣、筋硬直、ニューロミオトニア (叩打性ミオトニア〈筋強直〉を認めない神経由来の筋弛緩遅延)

抗 VGKC 抗体から抗 VGKC 複合体抗体へ

アイザックス症候群で、確認された自己抗体は当初、VGKC そのものを認識すると考えられ、「抗 VGKC 抗体」と称されていた。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。

「抗 VGKC 抗体」のスクリーニング測定は、脳のリガンドを VGKC のリガンドである ^{125}I - α デンドロトキシン (^{125}I - α -DTX) で標識する RIA 法 (radioimmunoassay: 放射性標識免疫定量法) で行われる。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、LGI-1 や 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 (■)、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。この 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 cell line と被験者血清 (IgG) を用いた免疫化学的手法 cell-based assay で実際の標的抗原を決定する。

■ VGKC 複合体



LGI-1, Caspr-2, および Contactin-2 は、膜上で VGKCs 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、ラジオアイソトープで標識された VGKC のアンタゴニストである α デンドロトキシン (^{125}I - α -DTX) を用いた RIA 法で共沈降し、抗 VGKC 複合体抗体として測定される。
LGI-1: leucine-rich glioma-inactivated protein-1,
CASPR-2: contactin-associated protein-2.

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。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、神経終末が主な責任病変部位と考えられている。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。

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、随意筋収縮のないときに doublet, triplet, multiplet などのミオキミア放電や fasciculation potential, neuromyotonic discharges 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。

アイザックス症候群は、抗 VGKC 複合体抗体研究の端緒となった疾患ではあるが、実際、陽性率は欧米例でも本邦例でも 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。

アイザックス症候群の不随意運動の機序

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は重症筋無力症でみられるような補体介在性のチャネル蛋白の破壊は認

Key words

ニューロミオトニア

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。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 (150~300 Hz) の発射が認められる。典型的な例では反復する活動電位の振幅が漸減する。

Key words

モルヴァン症候群

アイザックス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・時間的記憶力障害、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。圧倒的に男性に多い。主に Caspr-2 抗体が関連している。

Memo

アイザックス症候群の治療は、軽症例では、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。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。

Memo

SPS の分類

- ① progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus (PERM)：脳幹症状、ミオクローヌスを伴い、急速な経過をたどり、多くが2~3か月で死亡する。
- ② classical stiff-man syndrome (SMS)：典型的な症状を示す。
- ③ stiff-leg (limb) syndrome (SLS)：四肢、特に下肢に限局し、より慢性の経過をたどる。

められず、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。二価の抗体と2個のチャンネル蛋白との架橋 (cross-linking) 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¹⁾。

脊髄由来の不随意運動を呈する疾患——stiff-person 症候群 (SPS)

概念

SPSは、筋硬直と発作性有痛性筋痙攣を主徴とする疾患である。脊髄において抑制性のGABA (γ -aminobutyric acid) ニューロンの機能障害により、前角細胞の活動性亢進状態が遷延しているために種々の症状が惹起される。SPSの臨床症状は多彩で、日内変動や日間変動を認める点もその特徴の一つである。亜急性の経過で増悪する例、数年にわたり安定している例、年単位で悪化する例、症状が変動する例などさまざまな症例があるが、一般的には進行性である。典型例では、初期には体幹筋や四肢近位筋の局所性の筋痙攣が発作性に出現し、その後全身に波及する。

SPSの不随意運動

筋硬直が、主に体幹筋や四肢近位筋に認められ、顔面や四肢遠位部に広がる。パーキンソン病で見られる筋固縮とは異なり、持続性にboard-like rigidityと称される石板状の筋緊張状態を呈する。非対称性に、そして協働筋と拮抗筋の両方に生じる。進行し腰部の前彎をきたし、歩行が障害されまったく動けない状態になる例もある。障害筋の分布は、背部、腹部、下肢、頭頸部の順に多い。咽頭喉頭筋の障害により嚥下障害や構語障害をきたす例もある。またSPSでは初期より体幹筋に間欠的な筋肉の不随意的収縮があり、これを痛みや疼き、こわばりとして自覚する(発作性有痛性筋痙攣)。四肢のすばやい随意運動、嚥下・咀嚼など筋肉の伸展・収縮、痛覚刺激、聴覚刺激、情動の変化(不安・苦痛・恐怖・怒り・驚愕など)で誘発される激痛である。反弓姿勢を生じ、一部の例ではミオクローヌスを呈する。その他の徴候としては、腱反射亢進を認めるが、通常、病的反射は認めない。長期に及ぶと疼痛による二次的変化として筋萎縮や筋力低下を呈する。

鑑別には電気生理学的検査が有用であり、針筋電図では運動単位電位(motor unit potential: MUP)そのものは正常であり、安静時にも持続的なMUPの活動がみられる。この点が上述した末梢神経終末起源のアイザックス症候群とは大きく異なる。この持続性筋放電は拮抗筋でも同時に観察されるのが特徴であり、弛緩の努力や拮抗筋の随意収縮では抑制されない²⁾。

SPSの不随意運動の機序

発症機序としては、電気生理学的に脊髄前角のGABA作動性介在ニュー

ロンの障害とされている。薬理的には、カテコラミン系やセロトニン系の神経興奮性の薬剤で症状の悪化が生じ、GABA 作動性のアゴニストであるジアゼパム（セルシン® など）が症状を軽減させる。

関連する自己抗体として、抗グルタミン酸脱炭酸酵素（glutamic acid decarboxylase : GAD）抗体と抗 amphiphysin 抗体が重要である。抗 GAD 抗体は SPS で最初に報告された自己抗体で、約 50~70% で陽性である。抗 GAD 抗体により、GABA 合成が阻害され、脳幹および脊髄運動神経の GABA 作動性抑制系経路に障害が起こり、筋硬直や筋痙攣などの症状が出現すると理解されている。一般的に、イオンチャネルなど細胞膜上にある分子に対する自己抗体は、直接病態に関与すると考えられている。一方、Hu, Yo などの細胞内分子に対する自己抗体は、直接、分子にアクセスすることができないので、直接病態と関連せず、結果として生じる疾患マーカーにすぎないとされている。GAD は細胞内に存在するが、GABA のエクソサイトーシス（細胞外排出作用）の際に一部が細胞表面に発現し、抗原提示されると考えられている。GAD には 2 つのアイソフォーム（GAD65 と GAD67）があるが、SPS では GAD65 に対する抗体が検出される。SPS の約 5% が傍腫瘍性で、抗 amphiphysin 抗体が陽性である。合併する腫瘍は乳癌、肺小細胞癌が多い。

大脳由来の不随意運動を呈する疾患——抗 NMDA 受容体脳炎と抗 VGKC 複合体抗体関連辺縁系脳炎

自己免疫性脳炎には、リガンド依存性イオンチャネルである NMDA 受容体、AMPA 受容体*³、GABA_B 受容体、グリシン（glycine）受容体と電位依存性イオンチャネルの VGKC 複合体に対する自己抗体が関連するものがある。

頻度が相対的に高く、経過中に特徴的な不随意運動を呈する抗 NMDA 受容体脳炎と抗 VGKC 複合体抗体関連脳炎について取り上げる。それぞれの特徴は²⁾^{3,4)}にまとめた。

抗 NMDA 受容体脳炎の概念

以前より、わが国において、若年女性に好発する統合失調症様の著明な精神症状で発症し、健忘、てんかん発作、ジスキネジア頻発、自律神経障害、中枢性低換気を伴う非ヘルペス性辺縁系脳炎の存在が指摘され、「若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎（acute juvenile female non-herpetic encephalitis : NJFNHE）」と称されていた⁵⁾。2007 年、上記の特徴を有する女性例の多くが卵巣奇形腫を有し、血清および髄液中に、NMDA 受容体の構成分子の NR1 / NR2 のヘテロマーに反応する抗体が認められることが明らかになった⁶⁾。

抗 NMDA 受容体脳炎の典型的な経過は、発熱、頭痛などの非特異的感冒症状を経て、無気力、焦燥感、抑うつなどの感情障害、短期記憶障害が出現

Key words

GAD

グルタミン酸脱炭酸酵素（GAD）は抑制性運動神経の終末に存在し、神経細胞内で L-グルタミンから GABA 合成に関与している。

Memo

SPS の筋硬直の治療は、GABA 作動薬のジアゼパム静注やバクロフェン髄注が試される。また、GABA 類似構造体（プレガバリン、ガバペンチン）や GABA 伝達促進薬（レベチラセタム）の使用が考慮される。免疫療法としては、免疫グロブリン療法、パルス療法を含むステロイド治療の有効性が確立しているが、難治例も多い。

Key words

amphiphysin

シナプス小胞関連蛋白質である。脱分極による神経伝達物質の分泌後に軸索終末（axon terminal）の細胞膜からシナプス小胞膜を回収するのに重要な役割を果たしている。

* 3 AMPA 受容体
α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid (AMPA) receptors

■ 抗 NMDA 受容体脳炎と抗 VGKC 複合体抗体関連辺縁系脳炎の比較

細胞膜表面抗原に対する抗体			
onconeural antibody		抗 NMDA 受容体抗体	抗 VGKC 複合体抗体 (LGI-1, Caspr-2 など)
特徴	年齢 (中央値)	2~76 (19)	30~80 (60)
	性 (男:女)	1:4.5	1:1
	MRI	時に皮質・皮質下 FLAIR 高信号	側頭葉内側 FLAIR 高信号
	髄液	細胞・蛋白増加 94% (OCB)	細胞・蛋白増加 41%
	再発	20~25%	まれ (LGI-1), 時に (Caspr-2)
	主たる腫瘍のタイプ	若年女性で卵巣奇形腫 94%	肺小細胞癌 21% (Caspr-2) 胸腺腫 17% (Caspr-2) 前立腺癌 17% (Caspr-2)
神経徴候	認知機能障害 / 精神症状	無気力・焦燥 統合失調症様 (興奮, 幻覚, 妄想) 短期記憶障害などが 100%	認知機能障害 71% 幻覚 10% 前頭葉症状 13% 抑うつまたは興奮 13%
	運動障害 (不随意運動)	下記のいずれか 86% 口舌ジスキネジア 55% 舞踏様 47% 姿勢異常・筋トーヌス亢進 47%	FBDS (LGI-1) 頻度は記載なし パーキンソニズム 11% 振戦 7% 舞踏病 4%
	末梢神経障害		感覚性または運動性 14%
	自律神経系障害	自律神経不安定 69%	自律神経不安定 33%
その他の随伴症状		無反応状態 88%	低ナトリウム血症 36% (LGI-1)
		中枢性低換気 66%	不眠 26% (Caspr-2)
参考文献		Dalmau (2008) ³⁾	Tan (2008) ⁴⁾

両疾患ともに多彩な不随意運動を呈する。抗 NMDA 受容体脳炎では、前駆期・精神病期を経て、無反応期に発現する。抗 VGKC 複合体抗体関連辺縁系脳炎では、辺縁系の症状に先行して不随意運動が起こることが多い。抗 NMDA 受容体脳炎は、報告当初、卵巣奇形腫の合併率はほぼ 100%と考えられていたが、現在のコンセンサスでは奇形腫の合併は半数程度である。妊孕性のある女性に好発するが、小児や高齢者、男性でもまれに発症する。男性の腫瘍合併率は 22%と低く、辜丸奇形腫や肺小細胞癌を合併していた。抗 VGKC 複合体抗体関連辺縁系脳炎は、男女を問わず壮年期に好発する。LGI-1 抗体は、FBDS や低ナトリウム血症に、Caspr-2 抗体は、筋痙攣、不眠、疼痛、腫瘍の合併に強く関連している。

FLAIR: fluid-attenuated inversion recovery, FBDS: faciobrachial dystonic seizure, OCB: オリゴクローナルバンド。

する。その後、急速に統合失調症様症状 (興奮, 幻覚, 妄想) が進行する。さらに無反応状態に至る。この頃、てんかん発作が出現する。脳波は、発作波は時に認められ、徐波化は常に認められる。中枢性低換気とともに特異な口舌ジスキネジアに加え、四肢のジストニアや舞踏病様の不随意運動が出現する。また頻脈・徐脈、発汗過多、唾液分泌亢進、著明な血圧変動や腸閉塞など自律神経症状も合併する。

抗 NMDA 受容体脳炎の特徴的な不随意運動

無反応期中枢性低換気の出現する前後の時期に、口や手指ジスキネジア運動が目立ってくる。不随意運動は口舌顔面に目立ち、咀嚼運動、激しい眼瞼攣縮、開口開眼運動の持続反復として観察される。また激しい歯ぎしりも

みられる。異常運動は多彩であるが一連の運動パターンがあり、周期的、常同的、反復運動が特徴的である。音や光、触刺激により反応・増悪し、一連の運動パターンが別の運動パターンへ移行する場合もある。刺激により誘発されるオピストトヌス（後弓反張様姿勢）類似の発作、口を開いてあくびを繰り返すような強制的開口運動、鳥がはばたくように両上肢を外転させ、手関節を屈曲させた奇異な異常運動も観察される。これらの不随意運動は一見てんかん発作のようにみられる場合があるが、脳波ではてんかんの焦点は認めない場合も多く、抗てんかん薬も無効であることから、てんかんとは鑑別可能である。不随意運動はしばしば治療抵抗性であり、プロポフォール（ディプリバン[®]など）やミダゾラム（ドルミカム[®]）が有効である。

抗 NMDA 受容体脳炎の不随意運動の機序

抗 NMDA 受容体脳炎の不随意運動は、経過は異なるが、症候学的には L-ドパ誘導性ジスキネジア、遅発性ジスキネジア、薬剤による急性ジストニア反応に類似した点もある。しかし、本疾患は薬剤の影響ではなく、自己抗体が介在する免疫疾患であり、NMDA 受容体の可逆的な機能障害により不随意運動を生ずると考えられる。

自己抗体の抗原認識にはヘテロマーの立体構造が必須であるが、抗原決定基は NR1 に存在すると考えられている。抗 NMDA 受容体抗体の作用機序は、自己抗体によるチャンネル（受容体）の内在化による数の減少と、クラスター形成を特異的かつ可逆的に抑制することによると考えられている。この受容体の機能抑制により、前頭前野皮質に連絡する視床皮質投射ニューロンをはじめとする運動回路制御逸脱状態が起こると考えられている。

抗 VGKC 複合体抗体関連辺縁系脳炎の概念

亜急性の経過で、健忘、見当識障害などの辺縁系症状を発症し、高率に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合併し、免疫療法によく反応する⁷⁾。自己免疫性と傍腫瘍性の2群があるが、前者は LGI-1 抗体に、後者は Caspr-2 抗体に関連していると考えられている^{8,9)}。

抗 VGKC 複合体抗体関連辺縁系脳炎の不随意運動

健忘、失見当識、てんかん発作などの辺縁系の症状に先行して、同側の顔面と上肢に限局するジストニア様の不随意運動が特徴的である。faciobrachial dystonic seizures (FBDS) と称される¹⁰⁾。FBDS が、単純部分発作なのか不随意運動なのかは結論が出ていない。発作時脳波でてんかん性異常を認めるのは、約 1/4 の例にすぎない。FBDS は情動高揚、音刺激で誘発される。また発作の持続は 3 秒以内と非常に短い。頻度は平均 1 日 50 回に及ぶ。平均 36 日で辺縁系の症状（健忘・混迷）を呈し、FBDS を呈した例の約 7 割が全般性強直性間代性発作や内側側頭葉てんかんに移行する (3)。

Memo

抗 NMDA 受容体脳炎の全身管理には、中枢性低換気とてんかんや不随意運動に対する静脈麻酔薬の使用のために人工呼吸管理が必須となる。奇形腫があれば直ちに手術で取り除き、ステロイドパルス、免疫グロブリン大量療法、血漿交換を行う。予後は、期間に幅があるものの良好である。奇形腫切除例では数か月と短期間で回復に至る。奇形腫を検出できなかった症例や非切除例では、社会復帰まで数年を要する場合がある。

Key words

LGI-1 (leucine rich glioma inactivated protein-1)

シナプス間隙における分泌蛋白で、てんかんの抑制因子である。ADAMs (a disintegrin and metalloproteinase domains) を介して、前膜の VGKC と後膜の AMPA 受容体のカップリングを行い、シナプス伝達を精巧に制御している。

Key words

Caspr-2 (contactin associated protein-2)

末梢神経有髄線維の juxtaparanode で Contactin-2 と VGKC の橋渡しをすることで、VGKC の神経軸索上での機能を制御している。この遺伝子異常で、てんかん発作と行動の不撓性など自閉症の中核症状が引き起こされる。

Memo

FBDS の治療で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により治療が難渋する。免疫グロブリン大量療法やステロイド療法などの免疫療法に反応し、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。

図 1 辺縁系脳炎に至った FBDS 26 症例のまとめ

健忘に先行した FBDS		20 (77%)
男女比		2 : 1
年齢 (歳) 中央値 (範囲)		64 (36~83)
FBDS の頻度 / 日 中央値 (範囲)		50 (6~360)
FBDS から健忘・混迷までの期間 (日) 中央値 (範囲)		36 (-150~730)
てんかん発作 (FBDS 以外の)	総計	18 (70%)
	全般性強直性間代性発作	13
	複雑部分発作	12
	単純部分発作	1
FBDS から側頭葉てんかんに移行した例		10 (38%)
FBDS から側頭葉てんかんへの移行期間 (日) 中央値 (範囲)		12.5 (-15~455)
辺縁系脳炎関連 症状	健忘	26 (100%)
	混迷	23 (88%)
	幻覚	9 (35%)
	睡眠障害	7 (31%)
	うつ症状	5 (19%)
	自律神経症状	4 (15%)
	疼痛	4 (15%)
	小脳症状	2 (8%)
	発作間欠期のジストニア	1 (4%)
辺縁系脳炎の 時期の検査所見	VGKC 複合体抗体価 (pM) 中央値 (範囲)	2,281 (0~8,800)
	LGI-1 抗体陽性	23 (88%)
	低ナトリウム血症 (<135 mmol)	23 (88%)
	頭部 MRI 正常	12 (46%)

FBDS : faciobrachial dystonic seizures.

(Irani SR, et al. *Ann Neurol* 2011¹⁰⁾ より)

おわりに

自己抗体により末梢神経、脊髄、大脳の情報伝達に関わるイオンチャネルの機能阻害や神経伝達物質の合成阻害が起こり、特異な不随意運動が起こる。急性～亜急性の経過で、これらの不随意運動が観察された場合は、自己抗体の測定を行い、積極的に免疫治療を行う必要がある。

(渡邊 修)

文献

- 1) Arimura K, et al. Immune-mediated potassium channelopathies. In : Barber C, et al (editors). *Functional Neuroscience : Evoked Potentials and Related Techniques*. New York : Elsevier ; 2006, pp.269-275.
- 2) Espay AJ, Chen R. Rigidity and spasms from autoimmune encephalomyelopathies.

- Stiff-person syndrome. *Muscle Nerve* 2006 ; 34 : 677-690.
- 3) Dalmau J, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis : Case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008 ; 7 : 1091-1098.
 - 4) Tan KM, et al. Clinical spectrum of voltage-gated potassium channel autoimmunity. *Neurology* 2008 ; 70 : 1883-1890.
 - 5) 亀井聡. 若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎 (Acute juvenile female non-herpetic encephalitis : AJFNHE). *神経研究の進歩* 2004 ; 48 : 827-836.
 - 6) Dalmau J, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007 ; 61 : 25-36.
 - 7) Vincent A, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy : A potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004 ; 127 : 701-712.
 - 8) Lai M, 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.
 - 9) Irani SR, 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.
 - 10) Irani SR, et al. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2011 ; 69 : 892-900.

Further reading

- Vincent A, et al. Autoantibodies associated with diseases of the CNS : New developments and future challenges. *Lancet Neurol* 2011 ; 10 (8) : 759-772.
- Lancaster E, et al. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. *Neurology* 2011 ; 77 : 179-189.

自己免疫性脳炎の2つの総説. 競合する2つのグループからのものを, 対比しながら読むとコンセンサスを得られている点とディベート中の項目が理解できる

IV 自己免疫性疾患

その他の炎症性疾患

免疫介在性脳炎

抗VGKC複合体抗体を伴った辺縁系脳炎

Anti-VGKC complex antibody associated limbic encephalitis

渡邊 修

Key words : leucine rich glioma inactivated protein (LGI)-1, contactin associated protein (Caspr)-2, AMPA 受容体, 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH), faciobrachial dystonic seizures (FBDS)

IV

自己免疫性疾患

1. 概念・定義

抗VGKC複合体抗体は、以前は単に‘抗VGKC抗体’と称されていた。Isaacs症候群やMorvan症候群(本誌, 他稿を参照)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, Isaacs症候群の臨床像を呈さず, 辺縁系脳炎の症状を呈し, ‘VGKC抗体’陽性の2例の症例報告¹⁾以後, 症例が蓄積するに至り, ‘抗VGKC抗体’関連辺縁系脳炎の疾患概念が提唱された^{2,3)}。

‘抗VGKC抗体’を伴った辺縁系脳炎(VGKC-LE)の臨床的特徴は, 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不適合分泌症候群(syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone: SIADH)による低ナトリウム血症を合併するものの, 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る。ほとんどの症例で, Isaacs症候群で認められる筋痙攣などの末梢神経の過剰興奮症状を認めない。

2010年, VGKC-LE患者の‘抗VGKC抗体’が, 標的とする抗原が, VGKCと複合体を形成する

leucine rich glioma inactivated protein (LGI)-1やcontactin associated protein (Caspr)-2であることが, 明らかになった^{4,5)}。従来, VGKCのリガンドである α -デンドロトキシンの放射線同位元素標識化合物を用いたラジオイムノアッセイ(RIA)で検出される自己抗体は, VGKCそのもののみならず, LGI-1, Caspr-2, およびcontactin-2を標的とするポリクローナルな抗体で, VGKC複合体抗体と呼ぶべきで, 以後, VGKC複合体抗体関連辺縁系脳炎と称されるに至った。VGKC-LEの主たる標的抗原がLGI-1であることから抗LGI-1抗体脳炎と呼ぶべきであるという意見もある。

2. 疫学

罹患率など, はっきりしない。Dalmauらのグループ⁶⁾は, 神経細胞表面抗原に自己抗体を有する700例の自験例において, 相対頻度は33%(LGI-1: 30%, Caspr-2: 3%)であったと報告している。因みに同群で, 抗NMDA受容体脳炎は50%であった。著者らの施設に送付される非ヘルペス性辺縁系脳炎の血清(年間300-500検体)のうち, 2割程度が抗VGKC複合体抗体陽性である。

3. 病 因

根本的な原因についてはわかっていない。しかし, 当初より単相性の比較的予後の良い自己

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

表1 VGKCに関連する抗体(文献^{6,8)}を基に作成)

抗VGKC複合体抗体(¹²⁵ I- α デンドロトキシンによるRIA法で陽性)		
抗Kv(VGKCそのものに対する抗体)抗体		
抗LGI-1(leucine-rich glioma inactivated protein 1)抗体		
抗Caspr-2(contactin associated protein 2)抗体		
抗contactin-2抗体		
抗Tag-1抗体		
protein Xに対する抗体(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)		
VGKC複合体抗体以外の抗体		
DPPs(dipeptidyl-peptidase-like proteins)抗体		
	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	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
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,ほか,肺小細胞癌など
予後	単相性 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
相対的発症率 (自己免疫性脳炎)	30%	3%

免疫的な側面をもつ群と、腫瘍を合併し(多くは浸潤性胸腺腫)、再発・再燃を繰り返す一群があると理解されていた。これらは、下記に述べる標的抗原の違いによると考えられている。

1) VGKCに関連する抗体

VGKCに関連する抗体を表1上段にまとめた。先述したように、VGKCは種々の分子と複合体を形成しており、いずれの分子に対する抗体もRIA法により、抗VGKC抗体として検出される。最近、deleted in colorectal carcinoma(DCC), dipeptidyl-peptidase-like protein(DPP)10を含む6つの新たな分子に対する自己抗体の存在が明らかになった⁷⁾。DCCは、axon guidanceに必要な分子で、DPPはVGKCの発現と機能を調整するタンパクと考えられている。

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1下段にまとめた^{6,8)}。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ADH分泌細胞に反応する⁹⁾。このために抗LGI-1抗体が陽性の辺縁系脳炎例では、高頻度に抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)による低ナトリウム血症を合併すると考えられている。抗Caspr-2抗体陽性例に比べて、髄液異常の頻度は高く、MRI異常信号の頻度も高い。抗核抗体や抗TPO抗体などほかの自己抗体を合併し、自己免疫性の要素が強くと考えられている。一方、抗Caspr-

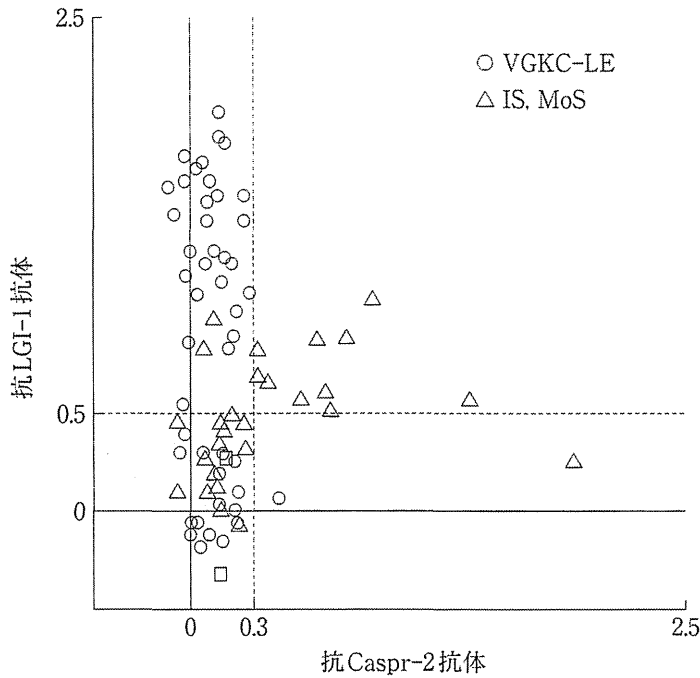


図1 抗VGKC複合体抗体陽性患者の抗LGI-1抗体および抗Caspr-2抗体(文献⁷⁾より改変, 原図より両抗体陰性の疾患コントロールを省略している)

抗VGKC複合体抗体関連脳炎(VGKC-LE): ○, Isaacs症候群, Morvan症候群(IS, MoS): △, 抗LGI-1抗体のカットオフは0.5, 抗Caspr-2抗体のカットオフは0.3.

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.

図1に示すように, RIAによるスクリーニング後, 新たに開発したCell Based ELISAにて上記の2抗体の量比を検討した. 抗VGKC複合体抗体関連脳炎では, 多くが抗LGI-1抗体陽性・抗Caspr-2抗体陰性であるが, 抗Caspr-2抗体陽性例も存在する. Isaacs症候群, Morvan症候群では両抗体陽性が10例存在した. また両群ともに, 2抗体とも陰性例が多数存在することから, 未知の標的抗原の存在が示唆される.

2) 抗LGI-1抗体による症状の説明

LGI-1はシナプス間隙に分泌されるタンパクであるが, なぜこれに対する自己抗体が, 記憶障害を引き起こすのか不明であった. 著者ら

は抗LGI-1抗体陽性の患者IgGが, LGI-1とADAM(a disintegrin and metalloprotease domain)22の結合を阻害することで, 後シナプスでAMPA受容体の内在化を引き起こし, 結果としてAMPA受容体の機能障害を引き起こしていることを明らかにした(図2)⁷⁾. AMPA受容体は, 記憶の長期増強に関連しており, AMPA受容体の数の減少は, 後述する前向き健忘の発症を説明しうる.

4. 特徴的な臨床症状

健忘, 失見当識, てんかん発作などの辺縁系の症状に先行して, 同側の顔面と上肢に限局するジストニア様の不随意運動が特徴的である. faciobrachial dystonic seizures(FBDS)と称される¹⁰⁾. FBDSが, 単純部分発作なのか不随意運動なのかは結論が出ていない. 発作時脳波でてんかん性異常を認めるのは, 約1/4の例にすぎない. FBDSは情動高揚, 音刺激で誘発される.

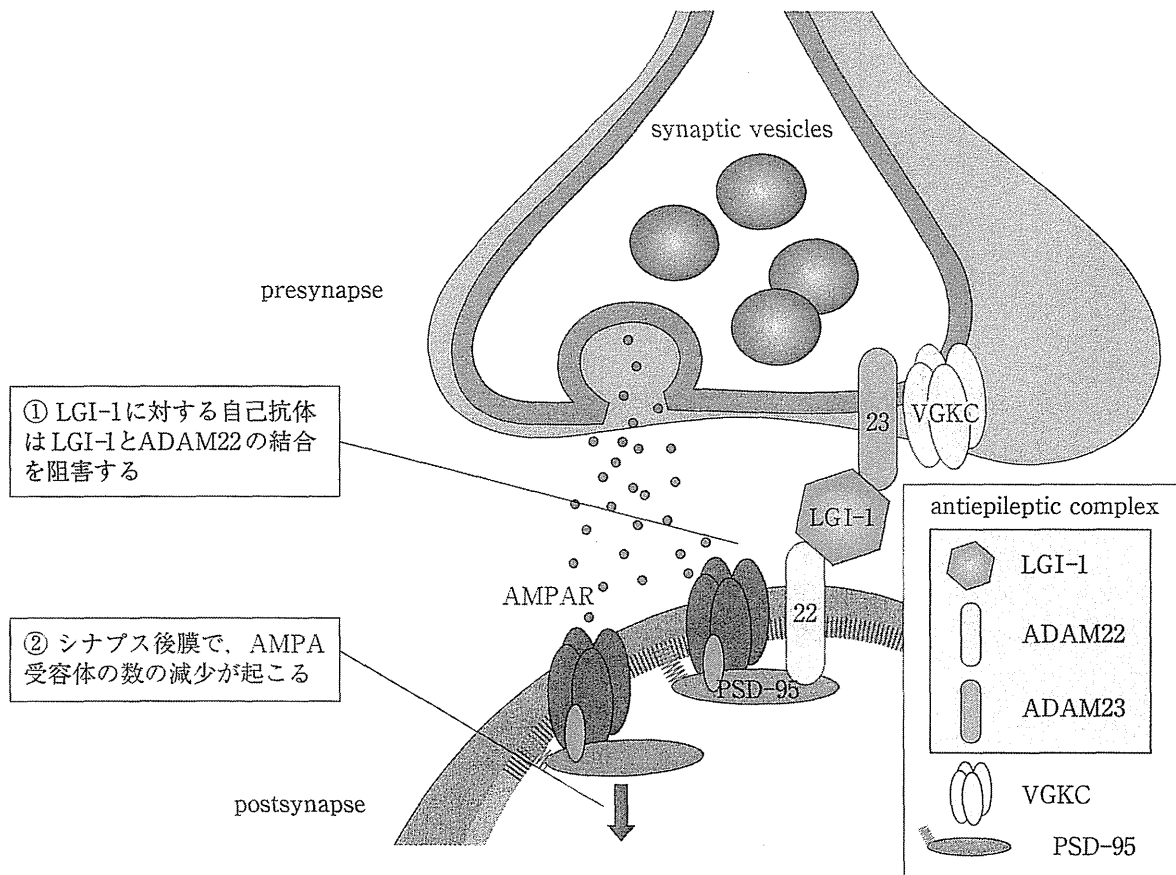


図2 抗VGKC複合体(抗LGI-1抗体)脳炎の病態(生理学研究所 深田正紀先生より提供の図を一部改変)

LGI-1に対する自己抗体が、LGI-1とADAM22の結合を阻害していることが明らかになった。結果、AMPA受容体の減少が起こり、前向き健忘が起こると想定される。

また発作の持続は3秒以内と非常に短いが、頻度は平均1日50回に及ぶ。平均36日で辺縁系の症状(健忘・混迷)を呈し、FBDSを呈した例の約7割が全般強直間代発作や内側側頭葉てんかんに移行する。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により、治療が難渋する。免疫グロブリン大量療法やステロイド療法などの免疫療法に反応し、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。

認知機能障害の詳細が、詳細な神経心理学的検討で明らかになりつつある。オックスフォードの研究者らは、19例のVGKC-LE患者の神経心理テストを治療前および治療後に詳細に解析した。言語能力、理解構成の能力は保たれている一方、記憶、遂行速度、高次脳機能が障害されており、予後的には、遂行速度や高次脳機能

は改善するものの前向き健忘を主体とする記憶障害は残存しやすい。治療介入の遅延や治療前抗体価が高い場合は後遺障害を残しやすい(Angela Vincent教授私信)。

5. 診断と鑑別診断

亜急性の経過をたどり、健忘、失見当識、FBDSやてんかん発作を認め、SIADHを合併していれば、診断は容易である。髄液所見や頭部MRIで異常がなくても、抗VGKC複合体抗体関連脳炎を否定することにはならない。

6. 治療と予後

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。しかし、浸潤性胸腺腫合併例など傍腫瘍性神経症候群の場合は、再発・再燃があり、難治性であ

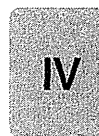
る。血漿交換については、自己抗体のサブクラスがIgG4と考えられているので、我が国で頻用されている免疫吸着を用いる場合は、注意を要する。定法ではIgG4の吸着率は高くなく、処理量を減じるなど工夫する必要がある。先に述べたように、治療介入が遅延すると、前向き健忘を主体とする後遺症が残存する。

謝辞 稿を終えるにあたり、ご指導いただきました医療法人三州会大勝病院院長 有村公良先生、および共同研究者の生理学研究所教授 深田正紀先生に深謝いたします。

本稿は、KAKEHI(課題番号:25461286)、厚生労働省難治性疾患等克服研究事業「免疫性神経疾患に関する調査研究」および「Isaacs 症候群の診断、疫学及び病態解明に関する研究」の助成のもとに執筆した。

■ 文 献

- 1) Buckley C, et al: Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann Neurol* **50**(1): 73-78, 2001.
- 2) Vincent A, et al: Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* **127**(Pt 3): 701-712, 2004.
- 3) Thieben MJ, et al: Potentially reversible autoimmune limbic encephalitis with neuronal potassium channel antibody. *Neurology* **62**(7): 1177-1182, 2004.
- 4) Lai M, et al: Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol* **9**(8): 776-785, 2010.
- 5) Irani SR, 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* **133**(9): 2734-2748, 2010.
- 6) Lancaster E, et al: Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface protein. *Neurology* **77**(2): 179-189, 2011.
- 7) Ohkawa T, et al: Autoantibodies to epilepsy-related LGI1 in limbic encephalitis neutralize LGI1-ADAM22 interaction and reduce synaptic AMPA receptors. *J Neurosci* **33**(46): 18161-18174, 2013.
- 8) Vincent A, et al: Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. *Lancet Neurol* **10**(8): 759-772, 2011.
- 9) Irani SR, et al: Morvan syndrome: clinical and serological observations in 29 cases. *Ann Neurol* **72**(2): 241-255, 2012.
- 10) Irani SR, et al: Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol* **69**(5): 892-900, 2011.



5) 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

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経内科・老年病学講師 渡邊 修

key words leucine rich glioma inactivated protein 1 (LGI1), contactin associated protein 2 (Caspr2), AMPA receptor (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor), ADAM (A Disintegrin And Metalloprotease domain) 22, faciobrachial dystonic seizure (FBDS)

要 旨

電位依存性カリウムチャネル (voltage-gated potassium channel: VGKC) と複合体を形成する各分子に対する自己抗体を総称して抗VGKC複合体抗体と呼ぶ。代表的なものに、抗Caspr2抗体と抗LGI1抗体がある。Isaacs症候群 (IS) は末梢神経の過剰興奮による筋けいれんや手の開排制限、発汗過多を主徴とする。Morvan症候群 (MoS) は、この末梢神経の過剰興奮症状に加え、多彩な自律神経系異常と幻覚・不眠などの中枢神経系の症状を呈する。ISやMoSでは、ポリクローナルな抗体産生を伴うが、抗Caspr2抗体が量的に優位である。抗VGKC複合体抗体関連辺縁系脳炎 (VGKC-LE) は、亜急性の経過で、言語性記憶障害と見当識障害を呈し、低ナトリウム血症を合併する。一側の顔面と肢に同期して起こる特異なジストニア様の不随意運動が先行する。VGKC-LEでは、抗LGI1抗体が量的に優位で抗LGI1抗体脳炎とも称される。抗LGI1抗体が、結果的に後シナプス膜上のAMPA型グルタミン酸受容体の数を減少させ、長期可塑性の低下をもたらし、

記憶障害を引き起こす。

動 向

ラジオアイソトープで標識した電位依存性カリウムチャネル (voltage-gated potassium channel: VGKC) のリガンドを用いた免疫沈降法で検出される自己抗体は、VGKCに対する抗体のみならず、VGKCと複合体を形成する種々の分子に対する抗体であることが明らかになった。代表的な分子であるLGI1とCaspr2について触れ、抗VGKC複合体抗体が関連するIsaacs症候群、Morvan症候群、抗VGKC抗体関連辺縁系脳炎について概説し、最近明らかになった新規標的抗原同定、抗体の量比と臨床徴候の関連にもついて述べていきたい。

A. 抗VGKC複合体抗体とは

抗VGKC複合体抗体は、後述する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。当初は、単に抗VGKC抗体と呼ばれていた。

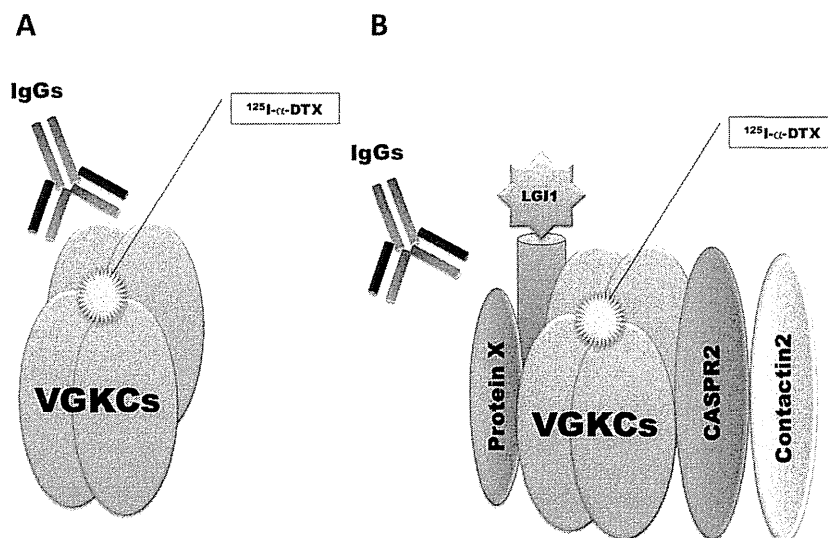


図1 抗VGKC複合体抗体

^{125}I - α -デンドロトキシン(α -DTX)を用いた免疫沈降法で検出される抗体は、当初、VGKCそのものに対する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、LGI1やCaspr2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(B)。

検出は、家兔脳ホモジネートをVGKCのリガンドである ^{125}I - α -デンドロトキシンで標識する radioimmunoassay (RIA) 法で行われる(図1A)。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、LGI1やCaspr2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1B)、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、LGI1やCaspr2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。

B. LGI1 と Caspr2

LGI1はシナプス間隙において前シナプスでは、ADAM23を介して固定され、後シナプスにおいては、ADAM22を介してAMPA型グルタミン酸

受容体と複合体を形成しシナプス間での情報伝達を調整していると想定されている(図2A)。LGI1とADAM22の結合は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。LGI1は、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す。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する。

一方、Caspr2は、末梢神経のjuxtaparanodeで、VGKCとcontactin2とのカップリングをしている。中枢神経系でも、広範囲に分布している。特に、海馬、小脳のneuropilに認められる。Caspr2の遺伝子変異は、ある種の自閉症と関連している。神経系以外では、前立腺に多く発現している。このことが、後述する抗Caspr2抗体の性差に関連していると考えられている。

抗LGI1抗体陽性例は、後述するfaciobrachial dystonic seizure (FBDS) や近時記憶障害など

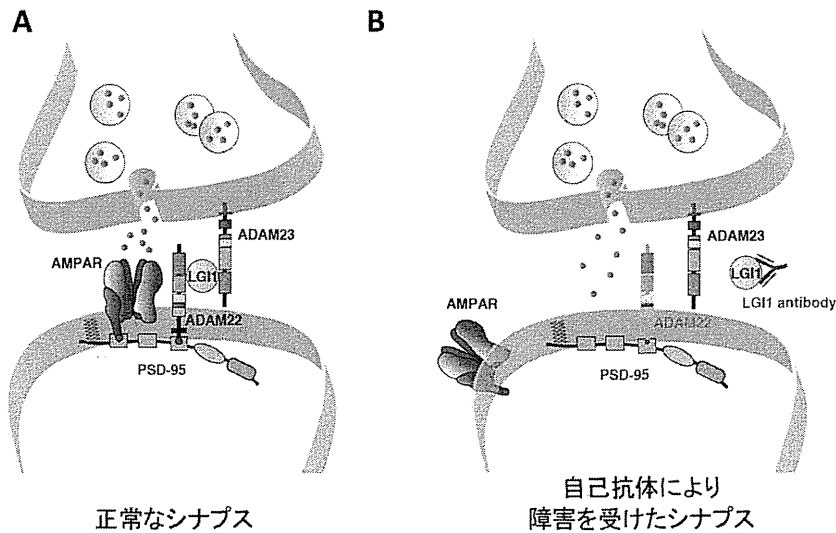


図2 中枢神経シナプスにおけるLGI1の機能

LGI1はシナプス間隙でADAM22, ADAM23と結合し, AMPA型グルタミン酸受容体を精緻にコントロールしている(A)。一方, 自己抗体により, LGI1とADAM22の結合が, 阻害されると, 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, けいれん発作を伴うてんかん病態や記憶障害が生じる(B)。深田正紀博士提供。

辺縁系症状に関連する。抗LGI1抗体が陽性の辺縁系脳炎では, 高頻度にADH分泌不全症候群(SIADH)を合併する。抗Caspr2抗体陽性例に比べて, 髄液異常の頻度は低い。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Caspr2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。抗LGI1抗体と抗Caspr2抗体を共に有する症例も散見される。図3に臨床徴候と抗体の関連をまとめた¹⁾。

C. Isaacs 症候群

Isaacs 症候群は持続性の四肢・躯幹の筋けいれん, ミオキミア(myokymia), ニューロミオト

ニア(neuromyotonia)を主徴とする疾患である。この症候は, 末梢運動神経の過剰興奮性によるものである。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²⁾, その後, 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(抗VGKC抗体)が関与することが明らかになった³⁾。実際は, この抗体の陽性率は約30%程度であり, 抗体陰性がかならずしもこの症候群の除外に値しないので注意を要する。

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(neuromyotonia: 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。血液神経関門の脆弱な神経終末や神経根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,

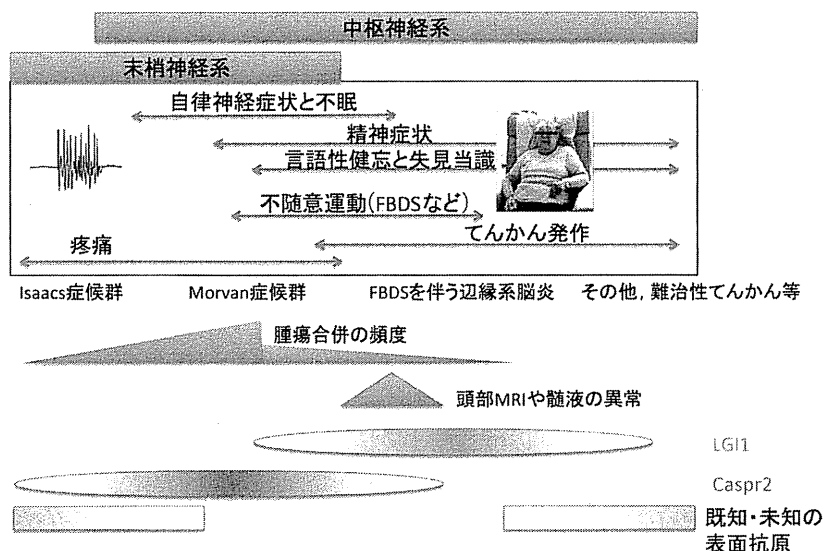


図3 抗VGKC複合体抗体が関連する疾患スペクトラム (Irani SR, et al. Ann Neurol. 2014; 76: 168-84¹⁾ を元に作成)

末梢神経の過剰興奮を呈する Isaacs 症候群, 末梢神経系・自律神経系・中枢神経系の様々な症状を呈する Morvan 症候群, および FBDS が先行し, ADH 分泌不全症候群 (SIADH) による低ナトリウム血症を伴う特徴的な辺縁系脳炎がある. ニューロミオトニアや疼痛は抗 Caspr2 抗体と, FBDS や SIADH および健忘は抗 LGI1 抗体と強く関連する. 多くの Isaacs 症候群や難治性てんかん例では標的抗原は明らかになっていない. FBDS: faciobrachial dystonic seizure.

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 (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. 筋けいれん・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.

筋電図検査で, 安静時に doublet, triplet, multiplet などのミオキミア放電 (myokymic discharges) や 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ることがある. 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. 難治症例や, 日常生活に著しい支障を来す場合は, ステロイドによる抗体産生抑制や血漿交換による抗 VGKC 複合体抗体の除去が有効である^{4,5)}.

D. Morvan 症候群

Morvan 症候群は, Isaacs 症候群でみられる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, 抗 VGKC 複合体抗体との関連が明らかになった⁶⁾. Morvan 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かった。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⁷⁾。圧倒的に男性に多く（93.1%）、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（86.2%）と血圧変動など心血管系の不安定（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 Caspr2 抗体が、18例で抗 LGI1 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（MG）、および腫瘍合併は抗 Caspr2 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 LGI1 抗体に関連していた。

E. 抗 VGKC 抗体関連辺縁系 (VGKC 辺縁系または抗 LGI1 抗体関連脳炎)

疫学については、罹患率などははっきりしない。Dalmauら⁸⁾は、神経細胞表面抗原に自己抗体を有する700例の自験例において、相対頻度は33%（LGI1: 30%、Caspr2: 3%）であったと報告している。因みに同コホートでは、抗 NMDA 受容体脳炎は50%であった。われわれの施設に送付される自己免疫性辺縁系脳炎（年間約500検体）のうち、2割程度が抗 VGKC 複合体抗体陽性である。

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。ほとんどの症例でLGI1に対する抗体が陽性であり、一部の症例でCaspr2に対する抗体が陽性である。

2011年、Iraniら⁹⁾は、同側の顔面と上肢に限局するジストニア様のけいれん発作に着目し、faciobrachial dystonic seizures (FBDS) と名付けた。FBDSは、VGKC-LEに先行し、以下の特徴を持つ。FBDSは情動高揚、音刺激で誘発される。また発作の持続は3秒未満と短い。頻度は平均50回/日に及ぶ。多くの症例は、平均36日で健忘・混迷を呈し、VGKC-LEに移行した。またFBDSを呈した例の約7割が全般強直間代発作や内側側頭葉てんかんに移行した。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により、治療が難渋する。免疫グロブリン大量療法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、やがて消失した。その後の検討で、FBDSは、抗 LGI1 抗体と強くリンクすることが明らかになった。

認知機能障害の詳細が神経心理学的検討で明らかになった。オックスフォードの研究者ら¹⁰⁾は、19例のVGKC-LE患者の神経心理テストを治療前および治療後に詳細に解析した。言語能力、理解構成の能力は保たれている一方、記憶、遂行速度、高次脳機能が障害されており、予後的には、遂行速度や高次脳機能は改善するものの前向き健忘を主体とする記憶障害は残存しやすい。治療介入の遅延や治療前抗体価が高い場合は後遺障害を残しやすい。

F. 新規標的抗原の同定と抗 LGI1 抗体の作用機序

著者らは、国内の145例の辺縁系脳炎を含む抗 VGKC 複合体抗体陽性の自己免疫性神経疾患の患

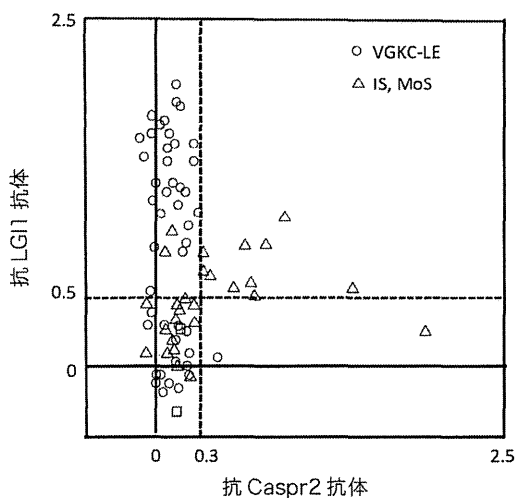


図4 抗VGKC複合体抗体陽性患者の抗LGI1抗体および抗Caspr2抗体 (Ohkawa T, et al. J Neurosci. 2013; 33: 18161-74¹¹⁾を改変。原図より両抗体陰性の疾患コントロールを省略している)

新たに開発したCell based ELISAによる定量結果を示す。2つの抗体を有する例があるが、量比が臨床徴候を決定していることが明らかになった。抗VGKC複合体抗体関連脳炎(VGKC-LE: 図○)、Isaacs症候群、Morvan症候群(それぞれIS, MoS: 図△)、抗LGI1抗体のカットオフ値は0.5。抗Caspr2抗体のカットオフ値は0.3。

者血清を網羅的に解析した。既知の自己抗体に加え、GABA_A、軸索ガイダンスに必要なDeleted in Colorectal Cancer (DCC)、VGKCのclusteringを調整しているdipeptidyl peptidase (DPP) 10など6種類の蛋白質に対する新規自己抗体を発見した¹¹⁾。その後、GABA_A受容体に対する抗体を有する2例は、浸潤性胸腺腫を合併し、治療抵抗性であることを明らかにした¹²⁾。またCell based multiplex ELISA法を開発し、量比の検討から、抗LGI1抗体を高値かつ単独で有するほぼ全ての患者が辺縁系脳炎と診断されていたことを見出した(図4)。

さらに抗LGI1抗体の作用機序は、不明であったが、患者血清中の抗LGI1抗体が、LGI1と

ADAM22の結合を阻害することで、結果的に後シナプス膜上のAMPA型グルタミン酸受容体の数を減少させ、長期可塑性の低下をもたらし、記憶障害を引き起こす病態メカニズムを明らかにした(図2B)¹¹⁾。

むすび

抗VGKC複合体関連の疾患スペクトラムにおいて、自己抗体の標的抗原と臨床症状の関連が明らかになりつつある。しかしながら、研究の発端となったIsaacs症候群では抗VGKC複合体抗体の陽性率は低く、新たな疾患マーカーの開発が急務である。

謝辞

稿を終えるにあたり、ご指導いただきました医療法人三州会大勝病院院長 有村公良先生、および共同研究者の生理学研究所教授 深田正紀先生に深謝いたします。本稿は、KAKEHI(課題番号: 25461286)、厚生労働省難治性疾患等克服研究事業「エビデンスに基づいた神経免疫疾患の早期診断・重症度分類・治療アルゴリズムの確立研究」の助成をもとに執筆した。なお、当科では、VGKC複合体抗体の測定(RIA法)を受託している(照会先: vlgckufm@yahoo.co.jp)。

文献

- 1) Irani SR, Gelfand JM, Al-Diwani A, et al. Cell-surface central nervous system antibodies: clinical relevance and emerging paradigms. *Ann Neurol*. 2014; 76: 168-84.
- 2) Sinha S, Newsom-Davis J, Mills K, et al. Autoimmune aetiology for acquired neuromyotonia (Isaacs' syndrome). *Lancet*. 1991; 338: 75-7.
- 3) Hart I, Maddisom P, Newsom-Davis J, et al. Phenotypic variants of autoimmune peripheral nerve hyperexcitability. *Brain*. 2002; 125: 1887-95.
- 4) Heidenreich F, Vincent A. Antibodies to ion-channel proteins in thymoma with myasthenia,