

See Online for appendix

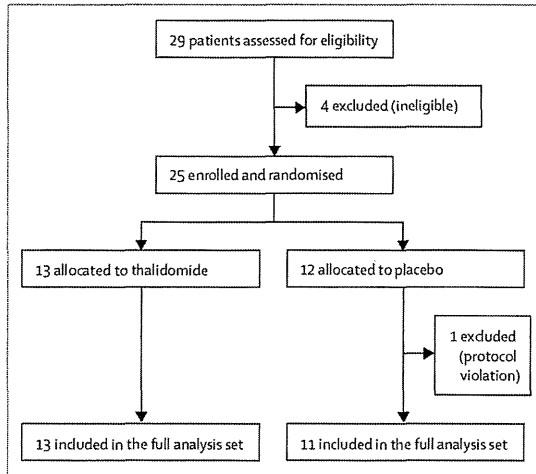


Figure 1: Trial profile

	Thalidomide (n=13)	Placebo (n=11)
Sex		
Men	9 (69%)	10 (91%)
Women	4 (31%)	1 (9%)
Age (years)	62 (54–69)	54 (48–61)
ECOG performance status		
1	6 (46%)	9 (82%)
2	1 (8%)	2 (18%)
3	6 (46%)	0
Complication		
Diabetes	9 (69%)	7 (64%)
Hypertension	7 (54%)	7 (64%)
Duration of disease (years)	3 (1–6)	4 (1–5)
M-component		
IgG	5 (38%)	4 (36%)
IgA	6 (46%)	4 (36%)
Other	2 (15%)	2 (18%)
Negative	0	1 (9%)
Previous treatment*		
Corticosteroids	2 (15%)	4 (36%)
Melphalan-prednisolone	1 (8%)	1 (9%)
ASCT	2 (15%)	4 (36%)
Radiation	0	1 (9%)
None	9 (69%)	6 (55%)

Data are number (%), median (IQR), or mean (SD). Some percentages do not add up to 100 because of rounding. ASCT=autologous stem-cell transplantation. ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. \*Some patients had more than one previous treatment.

Table 1: Demographic and clinical characteristics at baseline

**Role of the funding source**

The funders of the study had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report. All authors had full access to all the data in the study and the corresponding author had

final responsibility for the decision to submit for publication.

**Results**

Patients were enrolled between Nov 11, 2010, and Feb 26, 2014; the study end date (at which the last patient completed the randomised study) was July 3, 2014. Figure 1 shows the trial profile for the randomised study and the appendix (p 1) shows the profile including the open-label study. 29 patients were screened, and four were excluded from participation because they did not meet the inclusion criteria: two did not fulfil the diagnostic criteria and the other two had abnormally increased creatinine concentrations. The 25 patients enrolled were randomly assigned to either the thalidomide (n=13) or placebo (n=12) group. One patient in the placebo group was excluded from the efficacy and safety analyses because of protocol violation. All patients (n=24) had distal-dominant demyelinating polyneuropathy, typical for POEMS syndrome. 18 patients had three or more osteosclerotic lesions and the other six had no identifiable bone lesions, and were thereby eligible for systemic treatment rather than radiotherapy. Table 1 lists the baseline characteristics in the two groups. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status was worse in the thalidomide group than the placebo group. In the placebo group, there were fewer women, patients were younger, fewer patients had an ECOG performance status of 3, and fewer patients had no previous treatment. During the study period, three patients (23%) in the thalidomide group and six (55%) in the placebo group had subacute worsening and were moved to the open-label safety study. Two patients in the thalidomide group discontinued during the 24-week randomised study: one because of withdrawal of consent and the other because of an adverse event (appendix p 2).

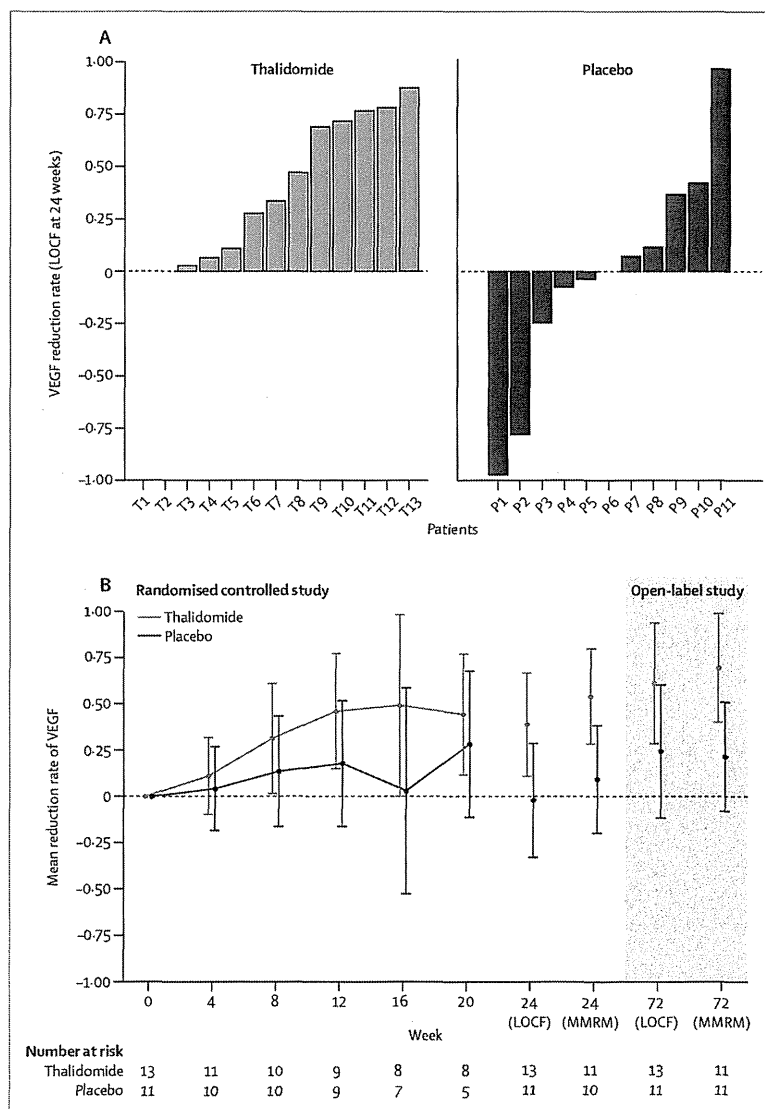
In the primary endpoint analyses with LOCF, the mean reduction rate at 24 weeks in serum VEGF concentrations was higher in the thalidomide group (0.39 [SD 0.34]) than in the placebo group (-0.02 [0.54], adjusted mean difference 0.41, 95% CI 0.02–0.80; p=0.04; figure 2). Figure 2A shows the VEGF reduction rate for each patient. VEGF concentrations decreased (the rates of reduction increased) in all 11 assessable patients in the thalidomide group, whereas changes in VEGF concentrations varied in the placebo group. In a sensitivity analysis for missing data, the MMRM approach with covariates yielded similar results (between-group mean difference 0.45, 95% CI 0.02–0.80; p=0.015; table 2). Figure 2B shows sequential data for 24 weeks, and the LOCF and MMRM results at 24 weeks (randomised trial) and at 72 weeks (at the end of the open-label study). The VEGF reduction rate was significantly higher in the thalidomide group than in the placebo group at 24 weeks (p=0.04 with LOCF; p=0.015 with MMRM), but was not significantly different at any point from 0 weeks to 20 weeks.

Comparison between the groups was not done at 72 weeks because both groups were treated with thalidomide in the open-label phase. Individual data for the reduction in VEGF concentration are shown in the appendix (p 3).

Table 2 lists the major secondary endpoint results analysed with MMRM, and all data are provided in the appendix (pp 4–7). At 24 weeks, the changes in absolute serum VEGF concentrations did not differ significantly between groups ( $p=0.59$ ). Changes in the sum muscle test scores were greater in the thalidomide group than in the placebo group (adjusted mean between-group difference 3.01, 95% CI 0.03–5.99;  $p=0.048$ ). We also noted significant differences in two SF-36 QoL parameters: at week 24, the change in physical function score was smaller in the thalidomide group than in the placebo group (adjusted group difference  $-10.44$ , 95% CI  $-16.70$  to  $-4.18$ ;  $p=0.004$ ), as was the change in role physical score ( $-6.94$ ,  $-10.9$  to  $-2.97$ ;  $p=0.003$ ). We noted no significant differences at 24 weeks in the other secondary efficacy endpoints.

Table 2 also shows data at the end of the open-label study (72 weeks). In the thalidomide group, serum VEGF concentrations decreased from the baseline to 72 weeks ( $p<0.0001$ ), and nerve conduction velocities increased in all the four nerves tested (all  $p\leq 0.005$ ) compared with the baseline values. Although we did not directly compare changes in the thalidomide group with those in the placebo group at 72 weeks, improvement in VEGF concentrations and nerve conduction velocities seemed to be greater in the thalidomide group (table 2).

All 13 patients in the thalidomide group and 11 patients in the placebo group had at least one adverse event during the randomised study (table 3). More patients in the thalidomide group than in the placebo group had sinus bradycardia (54% vs 0%;  $p=0.006$ ); however, the severity was mild (CTCAE grade 1) in all patients. We noted no significant differences between groups in the incidence of other adverse events. Five patients had serious adverse events: three in the thalidomide group (transient cardiac arrest, heart failure, and dehydration) and two in the placebo group (ileus and fever). Transient cardiac arrest occurred while the patient was in hospital on day 27 of cycle 1; sinus arrest lasted for 9 s and spontaneously resolved. The independent data and safety monitoring committee, including a cardiologist, judged that the cardiac arrest was most likely caused by vasospasm related to POEMS syndrome itself,<sup>23–25</sup> but the possibility of its relation to thalidomide could not be excluded. The committee advised continuation of the trial with regard to cardiac safety. No deaths occurred during the randomised study. In the 48-week open-label study period ( $n=22$ ), newly developed adverse events were sinus bradycardia ( $n=4$ ), constipation ( $n=5$ ), and mild sensory neuropathy ( $n=5$ ). Two patients died; both were initially in the placebo group and died from progression of the disease.



**Figure 2: Reduction rate of VEGF serum concentrations**

(A) Waterfall plots of serum VEGF reduction with LOCF imputation in the thalidomide and placebo groups. Patients T1, T2, and P6 discontinued the randomised comparative study during the first cycle of the treatment. Because these patients had only a baseline value of VEGF, we could not calculate the reduction over time. (B) Sequential changes in VEGF reduction rate in the intention-to-treat population over 24 weeks (randomised controlled trial) and results of LOCF imputation and an MMRM at 24 weeks and 72 weeks (the end of the open-label study). Bars represent 95% CIs. LOCF=last-on-treatment-observation-carried-forward. MMRM=mixed-effect model for repeated measures.

## Discussion

Our results show that thalidomide treatment decreases serum VEGF concentrations and improves motor function and QoL in patients with POEMS syndrome. Although mild sinus bradycardia is frequently associated with thalidomide treatment, and in this study more patients in the thalidomide group than the placebo group had sinus bradycardia, the benefits of thalidomide treatment presumably exceed the risk. Thalidomide

	Baseline		Randomised study (24 weeks)					Open-label study (72 weeks)			
	Number of patients	Data	Number of patients	Data	Difference	Adjusted between-group difference (95% CI)	p value	Number of patients	Data	Estimated change from baseline at 72 weeks (95%CI)	p value
<b>Primary outcome</b>											
Reduction rate in serum VEGF concentration											
Thalidomide	13	NA	8	0.53 (0.30)	NA	0.45 (0.02-0.80)* 0.45 (0.10-0.79)†	0.015* 0.012†	11	0.69 (0.40)	0.70 (0.40 to 0.99)	<0.0001
Placebo	11	NA	5	0.30 (0.40)	NA	..	..	11	0.21 (0.77)	0.22 (-0.08 to 0.51)	0.15
<b>Secondary outcomes</b>											
VEGF concentration, pg/mL											
Thalidomide	13	5038 (3297)	8	2382 (2580)	-2874 (3038)	-315 (-1074 to 1227)	0.59	11	1357 (2823)	-3923 (-5293 to -2553)	<0.0001
Placebo	11	4743 (4097)	5	2602 (2823)	-2076 (2670)	..	..	11	2156 (1957)	-2587 (-3979 to -1194)	0.0003
Achievement of a normal VEGF range											
Thalidomide	13	0 (0)	8	4 (50%)	NA	2.04 (0.33-180.7)	0.20	11	6 (55%)	54.6 (25.0-81.2)	0.001
Placebo	11	0 (0)	5	1 (20%)	NA	..	..	11	4 (36%)	36.4 (13.2-68.3)	0.017
Sum scores of MMT											
Thalidomide	13	84 (80-88)	8	85 (76-89)	1.0 (0.0-4.5)	3.01 (0.03-5.99)	0.048	11	82 (78-90)	2.4 (-0.6 to 5.4)	0.12
Placebo	11	84 (80-90)	5	90 (82-90)	0.0 (0.0-0.0)	..	..	8	86 (77-90)	-2.5 (-5.9 to 0.9)	0.15
Grip, both sides, kg											
Thalidomide	13	19.9 (11.2)	8	20.3 (10.6)	-0.19 (4.42)	2.56 (-0.73 to 5.85)	0.13	11	20.2 (11.4)	0.9 (-1.6 to 3.5)	0.47
Placebo	11	28.8 (10.5)	5	30.9 (8.5)	-2.80 (4.56)	..	..	8	24.0 (13.7)	-7.3 (-10.1 to -4.4)	<0.0001
Overall neuropathy limitation scale											
Thalidomide	13	2 (2-5)	8	3.0 (1.0-5.5)	0.0 (0.0-0.5)	-0.1 (-0.7 to 0.5)	0.75	11	4 (2-7)	0.7 (-0.3 to 0.82)	0.069
Placebo	11	2 (1-4)	5	1.0 (1.0-5.0)	0.0 (0.0-0.0)	..	..	8	3 (1-4)	0.7 (0.1 to 1.3)	0.022
Motor nerve conduction velocity											
Median nerve											
Right											
Thalidomide	13	31.8 (10.7)	8	35.5 (8.2)	3.50 (2.56)	2.37 (-0.76 to 5.50)	0.13	9	38.6 (9.3)	5.53 (2.53 to 8.53)	0.001
Placebo	11	38.9 (10.7)	5	44.4 (9.5)	1.20 (4.44)	..	..	8	36.9 (16.7)	-2.82 (-6.02 to 0.39)	0.084
Left											
Thalidomide	13	32.8 (11.0)	8	36.4 (8.3)	2.13 (4.85)	1.74 (-1.15 to 4.62)	0.23	9	39.3 (7.1)	4.58 (1.43 to 7.73)	0.005
Placebo	11	38.3 (11.3)	5	41.8 (10.9)	0.00 (2.00)	..	..	8	37.3 (16.2)	-2.40 (-5.75 to 0.95)	0.16
Ulnar nerve											
Right											
Thalidomide	13	34.6 (12.7)	8	39.1 (11.7)	2.63 (5.10)	-0.20 (-4.47 to 4.07)	0.92	9	45.2 (10.3)	8.40 (5.15 to 11.65)	<0.0001
Placebo	11	40.2 (11.0)	5	47.6 (15.7)	3.60 (6.88)	..	..	8	38.1 (16.6)	-3.32 (-6.78 to 0.15)	0.060
Left											
Thalidomide	13	33.9 (12.1)	8	38.3 (10.3)	3.75 (6.63)	1.80 (-4.66 to 8.25)	0.57	8	43.6 (6.3)	9.93 (5.84 to 14.01)	<0.0001
Placebo	11	40.5 (10.2)	5	46.8 (11.9)	1.80 (2.17)	..	..	8	37.9 (16.4)	-3.83 (-7.98 to 0.33)	0.070
Data are mean (SD), number (%), or median (IQR). MMRM=mixed-effect model for repeated measures. MMT=manual muscle testing. NA=not applicable. *An MMRM with covariates (baseline serum VEGF concentrations [ $\leq 3000$ pg/mL, $>3000$ pg/mL] and evidence of pleural effusion) was used as a sensitivity analysis. †An MMRM without covariates was used as a sensitivity analysis.											
<b>Table 2: Primary and secondary endpoints</b>											

represents a new treatment option for patients with POEMS syndrome. The study included some patients who were older than 65 years or had organ failure, precluding transplantation, and showed the efficacy of thalidomide in such patients.

Findings from previous case series and reports have shown the efficacy of autotransplantation in young patients with POEMS syndrome who are otherwise in good general condition.<sup>2,10,11</sup> For patients with POEMS syndrome who are not eligible for transplantation, findings from many observational studies have shown positive effects of treatment with thalidomide,<sup>14,24</sup> lenalidomide,<sup>15</sup> low-dose of alkylators,<sup>16,17</sup> and bortezomib.<sup>26</sup> However, there is no established treatment for POEMS syndrome. To our knowledge, this study is the first randomised controlled trial for POEMS syndrome and is likely to be a substantial step toward establishing a standard treatment for this severe disease.

The first case of POEMS syndrome successfully treated with thalidomide was reported in 2004.<sup>27</sup> We then reported that thalidomide reduced serum VEGF concentrations and increased nerve conduction velocity in nine patients who were not suitable for autotransplantation because of advanced age or severe illness.<sup>14</sup> Thalidomide has many actions potentially useful for the treatment of POEMS syndrome, including suppression of monoclonal plasma cell proliferation and modulation of upregulated cytokines.<sup>18</sup> Although increased serum VEGF concentrations presumably play a major part in the pathogenesis of POEMS syndrome, other pro-inflammatory cytokines, such as tumour necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukins 6 and 12, are also markedly upregulated and seem to be involved.<sup>28</sup> These inflammatory cytokines decrease after transplantation or thalidomide treatment.<sup>28</sup> We speculate that several mechanisms of thalidomide action contribute to the positive effects on POEMS syndrome.

The adverse effects of thalidomide were generally mild, and occurred in a similar proportion of patients in the thalidomide and placebo groups, except for sinus bradycardia. Bradycardia is a known adverse effect of thalidomide in patients with multiple myeloma; however, in this study, the frequency was high, occurring in over 50% of patients treated with thalidomide. The effects of thalidomide on TNF- $\alpha$  are likely to be associated with bradycardia. Physiologically, TNF- $\alpha$  has an inhibitory effect on the vagal nerves. A decrease in serum TNF- $\alpha$  concentration can lead to over-activity of the parasympathetic nerves, resulting in the suppression of cardiac sinus nodes.<sup>29</sup> In POEMS syndrome, the downregulation of TNF- $\alpha$  by thalidomide might underlie the high incidence of sinus bradycardia. However, bradycardia was mild in our patients. We suggest careful cardiac monitoring, particularly during the titration period. Thrombosis has not been reported in this small cohort; however, its prophylaxis should be considered during treatment with thalidomide.

	Thalidomide (n=13)	Placebo (n=11)	p value
Any adverse event	13 (100%)	11 (100%)	
Common adverse events (>10% per group)			
Sinus bradycardia	7 (54%)	0	0.006
Constipation	8 (62%)	4 (36%)	0.41
Fever	3 (23%)	4 (36%)	0.66
Upper respiratory infection	2 (15%)	1 (9%)	1.00
Increased alanine aminotransferase	2 (15%)	1 (9%)	1.00
Increased aspartate aminotransferase	2 (15%)	1 (9%)	1.00
Increased eosinophil count	2 (15%)	0	0.48
Decreased white blood cell count	2 (15%)	0	0.48
Decreased neutrophil count	2 (15%)	1 (9%)	1.00
Hyperglycaemia	2 (15%)	0	0.48
Hyperkalaemia	3 (23%)	1 (9%)	0.60
POEMS syndrome	1 (8%)	2 (18%)	0.58
Somnolence	3 (23)	1 (9%)	0.60
Insomnia	2 (15%)	0	0.48
Dry skin	4 (31%)	0	0.10
Urticaria	2 (15%)	0	0.48
Hypertension	2 (15%)	0	0.48
Any serious adverse event	3 (23%)	2 (18%)	1.00
Cardiac arrest	1 (8%)	0	1.00
Heart failure	1 (8%)	0	1.00
Ileus	0	1 (9%)	0.46
Fever	0	1 (9%)	0.46
Dehydration	1 (8%)	0	1.00

Data are number of patients (%). POEMS=polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes.

Table 3: Adverse events, irrespective of cause, in the randomised study

Thalidomide-induced peripheral neuropathy is a potentially serious adverse effect. By contrast with the high prevalence of thalidomide-induced polyneuropathy in patients with multiple myeloma, neuropathy and nerve conduction abnormalities did not worsen in our patients treated with thalidomide in the randomised study period. However, in the open-label study, mild sensory neuropathy occurred in 23% of the 22 patients. Our results suggest that thalidomide does not frequently induce peripheral neuropathy in patients with POEMS syndrome and that nerve function improved rather than worsened, presumably because of the suppression of disease activity by thalidomide. Lenalidomide is another candidate for treatment of POEMS syndrome with possibly less neurotoxicity, but this should be investigated in a future study.

This study has several limitations. First, the primary endpoint measure was a surrogate biomarker, serum VEGF concentration. Clinical outcome is generally desirable for a primary endpoint, but single clinical endpoints cannot represent the overall outcome in

generalised diseases presenting with various symptoms and are less sensitive. The US Food and Drug Administration allows the use of a surrogate endpoint that reasonably predicts the clinical benefits of drugs that are intended to treat severe or life-threatening diseases in *Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics*.<sup>30</sup> Considering this guideline, the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (Tokyo, Japan) approved serum VEGF concentration as a primary endpoint. We have shown that serum VEGF concentrations at 6 months after treatment were associated with clinical improvements at 12 months.<sup>31</sup> The short observation period was also a limitation of this study, but the 48-week open-label study showed that VEGF reduction at 24 weeks was associated with improvements in nerve conduction velocities. Second, the number of enrolled patients was small. However, the numbers of patients were calculated when designing the trial and therefore the study had adequate power to detect a difference between groups. Based on a prevalence of 0.3 per 100 000 people,<sup>3</sup> the total number of patients with POEMS syndrome in Japan is estimated to be 340. Of these, about 50% are eligible for autologous blood stem-cell transplantation. In this trial, we enrolled 24 patients, about 14% of all Japanese patients who were not eligible for autotransplantation. We believe that our results are generalisable and indicate the safety and efficacy of thalidomide treatment in the entire population of patients with POEMS syndrome. Finally, several patients enrolled in this study, particularly in the placebo group, did not complete the 24-week study because of subacute deterioration caused by disease progression. This fact suggests that undertaking long-term, placebo-controlled trials for POEMS syndrome is not possible and is not ethical, and future studies using other new candidate treatments could be designed as comparative trials with a thalidomide arm.

POEMS syndrome is a potentially fatal disease with severe polyneuropathy and multi-organ involvement. The worldwide occurrence of this disease has become apparent over the past two decades. For appropriate patients, high-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation or radiotherapy might be preferred to thalidomide. However, this study focused on patients not eligible for those treatments, and this trial showed that thalidomide significantly decreases serum VEGF concentrations and improves motor function and QoL in patients with POEMS syndrome who are not eligible for autotransplantation.

#### Contributors

SM, KK, HH, and SaK contributed to the study concept and design, and writing of the manuscript. YaS and KN did the statistical analysis and supervised the writing of the manuscript. RA, YuS, GS, HK, IY, HS, OW, HT, MN, IK, SuK, YM, SeK, IN, S-ii, NK, TK, and J-iK recruited patients and collected data.

#### J-POST Study Group

Sonoko Misawa, Yukari Sekiguchi, Satoshi Kuwabara (Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba);

Kanako Katayama, Yasunori Sato, Reiko Aoyagi, Kengo Nagashima, Chikako Inamata, Hideki Hanaoka (Clinical Research Center, Chiba University Hospital, Chiba); Gen Sobue, Haruki Koike, Yuichi Kwagashira (Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya); Ichiro Yabe, Shinichi Shirai, Hidenao Sasaki (Department of Neurology, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo); Osamu Watanabe, Hiroshi Takashima (Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima); Masatoyo Nishizawa, Izumi Kawachi (Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, Niigata); Susumu Kusunoki, Yoshiyuki Mitsui (Department of Neurology, Faculty of Medicine, Kindai University, Osaka-sayama); Seiji Kikuchi, Masaaki Niino (Department of Neurology, National Hospital Organization, Hokkaido Medical Center, Sapporo); Ichiro Nakashima (Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai); Shu-ichi Ikeda (Department of Medicine [Neurology and Rheumatology], Graduate School of Medicine, Shinshu University, Matsumoto); Nobuo Kohara, Michi Kawamoto (Department of Neurology, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe); Takashi Kanda, Michiaki Koga (Department of Neurology and Clinical Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Ube); Jun-ichi Kira, Dai Matsuse, Ryo Yamasaki (Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka).

#### Declaration of interests

SaK has received grants from the Japanese Ministry of Health, Labour, and Welfare for the Large Clinical Trial Network Project (Japan Medical Association Centre for Clinical Trials: CCT-A-2101, CCT-B-2101, CCT-C-2201-2203, and CCT-C-2205-2213). All other authors declare no competing interests.

#### Acknowledgments

This study was funded by the Health and Labour Sciences Research Grants for the Large Clinical Trial Network Project (Japan Medical Association Center for Clinical Trials from the Japanese Ministry of Health, Labour, and Welfare, as described earlier). Fujimoto Pharmaceuticals provided thalidomide and placebo free of charge. We thank Manabu Yamamoto, Kumiko Ohya (Center for Clinical Trials, Japan Medical Association, Tokyo), and the reviewers of office of New Drug III, the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (Tokyo) for their helpful comments on the study protocol. The independent data and safety monitoring committee included Koichiro Tatsumi (Department of Respiratory Medicine, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba), Hiroyuki Matsue (Department of Dermatology, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba), Hiide Yoshino (Yoshino Neurology Clinic, Ichikawa), and Masahiro Mori (Department of Neurology, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba).

#### References

- 1 Watanabe O, Arimura K, Kitajima I, Osame M, Maruyama I. Greatly raised vascular endothelial growth factor (VEGF) in POEMS syndrome. *Lancet* 1996; 347: 702.
- 2 Kuwabara S, Dispenzieri A, Arimura K, Misawa S, Nakaseko C. Treatment for POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 6: CD006828.
- 3 Arimura K, Hashiguchi T. Crow-Fukase syndrome: clinical features, pathogenesis and treatment in Japan. In: Yamamura T, Kira J, Tabira T, eds. Current topics in neuroimmunology. Bologna, Italy: Medimond, 2007: 241-45.
- 4 Nakanishi T, Sobue I, Toyokura Y, et al. The Crow-Fukase syndrome: a study of 102 cases in Japan. *Neurology* 1984; 34: 712-20.
- 5 Takatsuki K, Sanada I. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy and endocrine disorder: clinical and laboratory features of 109 reported cases. *Jpn J Clin Oncol* 1983; 13: 543-55.
- 6 Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood* 2003; 101: 2496-506.
- 7 Soubrier MJ, Dubost JJ, Sauvezie BJ. POEMS syndrome: a study of 25 cases and a review of the literature. French Study Group on POEMS Syndrome. *Am J Med* 1994; 97: 543-53.

- 8 Li J, Zhou DB, Huang Z, et al. Clinical characteristics and long-term outcome of patients with POEMS syndrome in China. *Ann Hematol* 2011; 90: 819–26.
- 9 Kulkarni GB, Mahadevan A, Taly AB, et al. Clinicopathological profile of polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein and skin changes (POEMS) syndrome. *J Clin Neurosci* 2011; 18: 356–60.
- 10 Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2014; 89: 214–23.
- 11 Misawa S, Kuwabara S. Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy and skin changes (Crow–Fukase) syndrome: diagnostic criteria and treatment perspectives. *Clin Exp Neuroimmunol* 2013; 4: 318–25.
- 12 Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, et al. Peripheral blood stem cell transplant for POEMS syndrome is associated with high rates of engraftment syndrome. *Eur J Haematol* 2008; 80: 397–406.
- 13 Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for POEMS syndrome. *Neurology* 2006; 66: 105–07.
- 14 Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, et al. Thalidomide reduces serum VEGF levels and improves peripheral neuropathy in POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 1255–57.
- 15 Royer B, Merlusca L, Abraham J, et al. Efficacy of lenalidomide in POEMS syndrome: a retrospective study of 20 patients. *Am J Hematol* 2013; 88: 207–12.
- 16 Kuwabara S, Hattori T, Shimoe Y, Kamitsukasa I. Long term melphalan-prednisolone chemotherapy for POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 385–87.
- 17 Li J, Zhang W, Jiao L, et al. Combination of melphalan and dexamethasone for patients with newly diagnosed POEMS syndrome. *Blood* 2011; 117: 6445–49.
- 18 Gordon JN, Goggin PM. Thalidomide and its derivatives: emerging from the wilderness. *Postgrad Med J* 2003; 79: 127–32.
- 19 Katayama K, Misawa S, Sato Y, et al. Japanese POEMS syndrome with Thalidomide (J-POST) Trial: study protocol for a phase II/III multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BMJ Open* 2015; 5: e007330.
- 20 Brown S, Thorpe H, Hawkins K, Brown J. Minimization—reducing predictability for multi-centre trials whilst retaining balance within centre. *Stat Med* 2005; 24: 3715–27.
- 21 Fukuhara S, Bito S, Green J, Hsiao A, Kurokawa K. Translation, adaptation, and validation of the SF-36 Health Survey for use in Japan. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 1037–44.
- 22 Graham RC, Hughes RA. A modified peripheral neuropathy scale: the Overall Neuropathy Limitations Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 973–76.
- 23 Soullier C, Micolich J, Croisille P. Multiple myocardial infarctions in a 35 year-old woman with POEMS syndrome. *Eur Heart J* 2010; 31: 1097.
- 24 Inoue D, Kato A, Tabata S, et al. Successful treatment of POEMS syndrome complicated by severe congestive heart failure with thalidomide. *Intern Med* 2010; 49: 461–66.
- 25 Ashrafi F, Darakhshandeh A, Nematolahy P, Khosravi A. Complete heart block in a patient with POEMS syndrome: a case report. *ARYA Atheroscler* 2014; 10: 276–79.
- 26 Tang X, Shi X, Sun A, et al. Successful bortezomib-based treatment in POEMS syndrome. *Eur J Haematol* 2009; 83: 609–10.
- 27 Sinisalo M, Hietaharju A, Sauranen J, Wirta O. Thalidomide in POEMS syndrome: case report. *Am J Hematol* 2004; 76: 66–68.
- 28 Kanai K, Sawai S, Sogawa K, et al. Markedly upregulated serum interleukin-12 as a novel biomarker in POEMS syndrome. *Neurology* 2012; 79: 575–82.
- 29 Emch GS, Hermann GE, Rogers RC. Tumor necrosis factor-alpha inhibits physiologically identified dorsal motor nucleus neurons in vivo. *Brain Res* 2002; 951: 311–15.
- 30 US Food and Drug Administration. Guidance for industry clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm071590.pdf> (accessed March 12, 2016).
- 31 Misawa S, Sato Y, Katayama K, et al. Vascular endothelial growth factor as a predictive marker for POEMS syndrome treatment response: retrospective cohort study. *BMJ Open* 2015; 5: e009157.

# 自己免疫性脳炎と認知症

渡邊 修\*

神経細胞膜表面抗原に対する自己抗体により、認知機能障害が起こる。代表的なものは抗 VGKC 複合体抗体により生ずる脳炎・脳症である。典型例では、一側顔面上肢に同期して起こる特異な不随意運動が先行し、高頻度に低ナトリウム血症を合併する。これらを伴わず、3~6カ月の経過で、前頭側頭葉型認知症やクロイツフェルト・ヤコブ病に酷似した経過をたどる非典型例もある。免疫療法で治療可能であり注意を要する。

**KEY WORDS** 抗神経抗体, 抗 VGKC 複合体抗体, クロイツフェルト・ヤコブ病, 低ナトリウム血症

## はじめに

自己免疫的機序による脳炎の存在が明らかになっている。多彩な抗原に対する免疫応答により、種々の精神・神経症状を呈する。特に、神経細胞膜表面の抗原に対する自己抗体が直接病態と関与することより重要で、これらの自己抗体に関連する脳炎が注目されている。グルタミン受容体 (NMDA 型, AMPA 型), GABA<sub>B</sub> 受容体, VGKC 複合体 (LGI-1, Caspr-2 など) に対する自己抗体に関連する脳炎が知られている。本論では、抗 VGKC 複合体抗体が関連する中枢神経障害に焦点を絞り、代表的な疾患である抗 VGKC 複合体抗体関連辺縁系脳炎とモルヴァン症候群について概説しつつ、記憶障害が起こるメカニズムについて論じてみたい。また、クロイツフェルト・ヤコブ病を例に取り、認知症を起こす疾患と抗 VGKC 複合体抗体の関係についても話題を提供する。

## I. 抗 VGKC 複合体抗体関連辺縁系脳炎

### 1. 概念・定義

抗 VGKC (voltage gated potassium channel : 電位依存性カリウムチャンネル) 複合体抗体は、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の疾患マ-

ーカーとして開発された。以前は単に「抗 VGKC 抗体」と称されていた。モルヴァン症候群 (後述) 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、アイザックス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<sup>1)</sup>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<sup>2,3)</sup>。

「抗 VGKC 抗体」を伴った辺縁系脳炎 (VGKC limbic encephalitis : VGKC-LE) の臨床的特徴は、①亜急性の経過 (通常、3~6カ月) 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髄液異常は稀で、⑤高頻度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、アイザックス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 LGI-1 や Caspr-2 であることが、明らかになった<sup>4,5)</sup>。抗体のス

鹿児島大学大学院医学総合研究科神経病学講座神経内科・老年病学 (〒890-8520 鹿児島県鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1)

\*[連絡先] mw90@m3.kufm.kagoshima-u.ac.jp

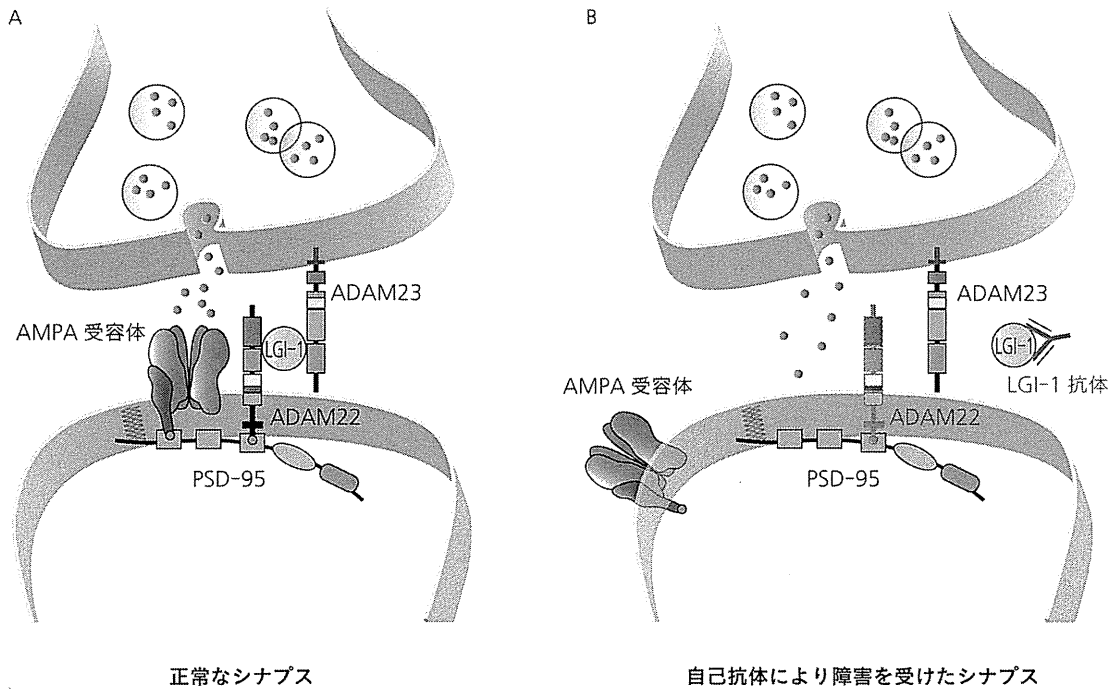


Fig. 1 中枢神経シナプスにおける LGI-1 の機能

A: LGI-1 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。B: 一方, 自己抗体により, LGI-1 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, 痙攣発作を伴うてんかん病態や記憶障害が生じる。  
 自然科学研究機構生理学研究所 深田正紀博士提供

クリーニング検査は, 家兎脳ホモジネートを VGKC のリガンドである  $^{125}\text{I}$ - $\alpha$  デンドロドロキシンで標識する RIA (radioimmunoassay) 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, 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。それに伴い抗 VGKC 複合体抗体関連辺縁系脳炎と称されるに至った。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 [免疫グロブリン G (immunoglobulin G: 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。

## 2. 疫学

罹患率などは, はっきりしない。Dalmau ら<sup>6)</sup> 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。抗 LGI-1 抗体陽性率の方が, 圧倒的に高く, 抗 LGI-1 抗体脳炎と呼ぶべきであるという意見もある。われわれ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免疫的な側面を持つ群と, 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) 抗 LGI-1 抗体と抗 Caspr-2 抗体

LGI-1 は前シナプスでは, ADAM23 を介して固定され, 後シナプスでは, 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 (Fig. 1A)。LGI-1 と ADAM22 の結合は脳が安定した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。LGI-1 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。LGI-1 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すべてのマウスが致死性てんかんを必発する。

一方, Caspr-2 は, 末梢神経の juxtaparanode で, VGKC と contactin-2 とのカップリングをしている。



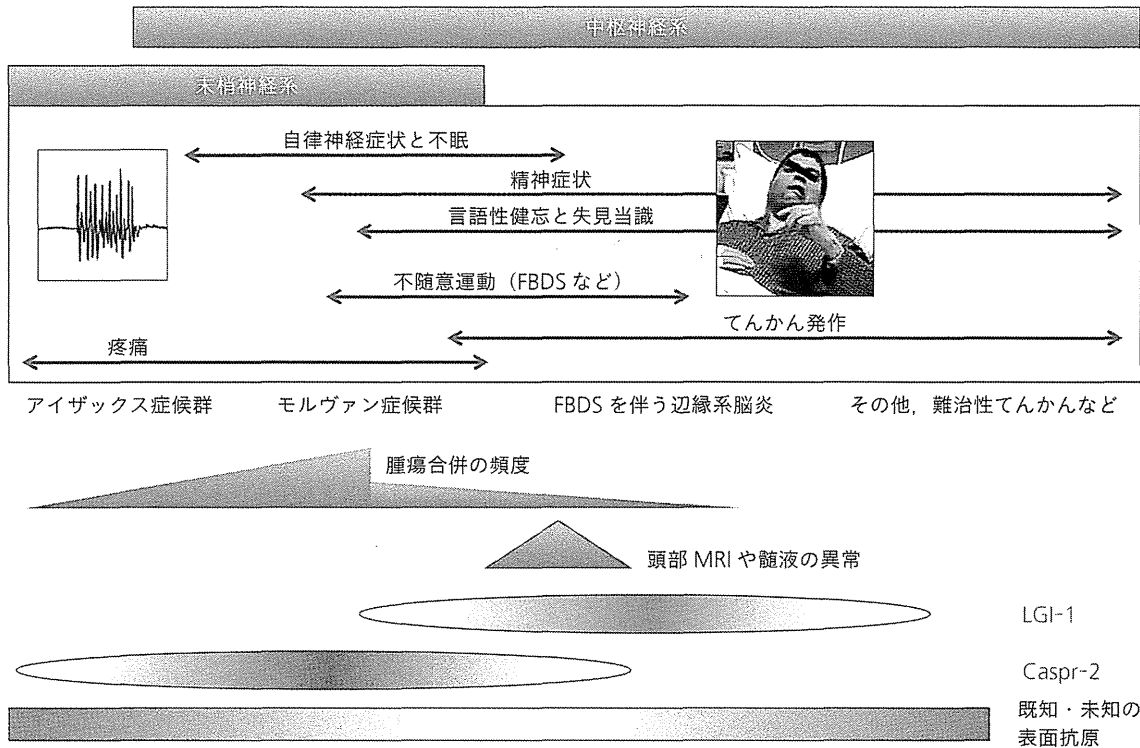


Fig. 2 抗VGKC複合体抗体が関連する疾患スペクトラム

末梢神経の過剰興奮を呈するアイザックス症候群、末梢神経系・自律神経系・中枢神経系のさまざまな症状を呈するモルヴァン症候群、およびFBDS (faciobrachial dystonic seizure) が先行し、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 Caspr-2 抗体と、FBDS や SIADH および健忘は LGI-1 抗体と強く関連する。多くのアイザックス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。Irani SR, Gelfand JM, Al-Diwani A, Vincent A: Cell-surface central nervous system antibodies: clinical relevance and emerging paradigms. *Ann Neurol* 76: 168-184, 2014 より改変して転載

中枢神経系でも、広範に分布している。特に、海馬、小脳の神経線維網に認められる。Caspr-2 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、抗 Caspr-2 抗体が強く関連するモルヴァン症候群が圧倒的に男性に多いという性差に関連していると考えられている。

抗 LGI-1 抗体陽性例は、後述する FBDS (faciobrachial dystonic seizure) や近時記憶障害など辺縁系症状に関連する。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<sup>7)</sup>。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 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 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<sup>8)</sup>。抗 LGI-1 抗体と抗 Caspr-2 抗体をとともに有する症例も散見される。Fig. 2 に臨床徴候と抗体の関連をまとめた<sup>9)</sup>。

## 2) 新規標的抗原の同定と抗 LGI-1 抗体の作用機序

筆者ら<sup>10)</sup>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者血清を網羅的に解析した。既知の自己抗体に加え、GABA<sub>A</sub>、軸索ガイダンスに必要な DCC (deleted in colorectal cancer)、VGKC のクラスタリングを調整している DPP10 (dipeptidyl peptidase 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。その後、GABA<sub>A</sub> 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<sup>11)</sup>。また cell based multiplex ELISA 法を開発し、量比の検討から、抗 LGI-1 抗体を高値かつ単独で有するほぼすべ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。

さらに抗 LGI-1 抗体の作用機序は、不明であったが、患者血清中の抗 LGI-1 抗体が、LGI-1 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す、記憶障害を引き起こす病態メカニズムを明らかにした (Fig. 1B)。

#### 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局限するジストニア様の不随意運動が特徴的であり、FBDSと称される<sup>12)</sup>。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の例に過ぎない。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割が全般強直性間代性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。

VGKC-LE患者(19例)の神経心理テストを詳細に解析した結果、認知機能障害の詳細が明らかになった<sup>13)</sup>。VGKC-LEでは、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いる。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。

#### 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、この疾患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、本邦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。

## II. モルヴァン症候群

### 1. 概念

1890年フランス人医師モルヴァン(Augustin Marie Morvan; 1819-1897)は末梢神経系異常(ミオキミア、疼痛)、自律神経障害(発汗過多、高体温など)、および中枢神経系異常(不眠、幻覚など)を合併する極めて特徴的な症例を「fibrillary chorea」として報告した。その後同様の症例は英語圏では「Morvan's fibrillary chorea」と呼ばれていた<sup>14)</sup>。特徴的運動である「fibrillary chorea」は、アイザックス症候群で見られるニューロミオトニアである。2001年、オックスフォード大学のグループが、肺腺癌を合併し典型的症状を有するモルヴァン症候群患者でVGKC抗体が強陽性であり、血漿交換で一時的に症状の改善を報告した1例を報告し、アイザックス症候群との関連性を指摘した<sup>15)</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年以上が経過しているが、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、英国を中心とした29例(本邦例2例を含む)という多数例での検討でVGKC複合体を構成する分子に対する抗体が陽性であることが確認された<sup>7)</sup>。

### 2. 臨床症状(Table)

性差は圧倒的に男性に多いことが特徴で、発症年齢は19~80歳(中央値57歳)と幅広い。全身症状として、約半数に体重減少を認め、皮膚症状や搔痒感を認めることが特徴である。以下にモルヴァン症候群の中核症状について述べる。

#### 1) 末梢神経症状

末梢神経の過剰興奮が主体であり、アイザックス症候群で見られるニューロミオトニアが全例で見られる。特筆すべきは半数以上の症例で「足が焼けつくような」下肢痛を認めることである。アイザックス症候群でも疼痛を認めるが、モルヴァン症候群ではより頻度が高い。また腱反射の消失、手袋靴下型の感覚障害などいわゆる末梢神経障害の所見を有する症例が半数以上にみられている。

#### 2) 自律神経症状

発汗過多、心血管系の異常は93.1%と高頻度に認められている。心血管系の異常としては、頻脈、血圧異常、不整脈などが含まれる。また排尿障害・便秘などもみられる。アイザックス症候群でも発汗過多などが

Table モルヴァン症候群 29 例と他の抗 VGKC 複合体抗体関連疾患の比較

症候群	モルヴァン症候群	辺縁系脳炎	アイザークス症候群
症例数	29 例	64 例	58 例
性差 (男性の割合)	<b>93.1%</b>	68.8%	63.8%
腫瘍の合併	41.4%	<b>0%</b>	32.8%
末梢神経症状			
ニューロミオトニア	100%	<b>0%</b>	100%
疼痛	<b>62.1%</b>	4.7%	20.7%
ニューロパチー, 腱反射消失, しびれなど	<b>51.7%</b>	1.6%	8.6%
自律神経症状			
発汗過多	<b>86.2%</b>	9.4%	50%
頻脈	<b>37.9%</b>	0%	1.7%
血圧異常	<b>33.3%</b>	0%	1.7%
排尿障害	<b>29.6%</b>	9.4%	6.9%
中枢神経症状			
不眠	<b>89.7%</b>	9.4%	6.9%
記憶力障害/昏迷	65.5%	<b>100%</b>	0%
幻覚	<b>51.9%</b>	17.2%	1.7%
興奮/攻撃性	<b>34.5%</b>	6.3%	1.7%
痙攣	34.5%	<b>92.2%</b>	1.7%
全身症状			
体重減少	<b>48.2%</b>	7.6%	2%
皮膚症状	<b>22.2%</b>	0%	0%
低ナトリウム血症	25%	<b>59.4%</b>	0%

疾患特異性の高い項目を太字で示した。

Irani SR, Pettingill P, Kleopa K, Schiza N, Waters P, et al: Morvan syndrome: Clinical and serological observations in 29 cases. *Ann Neurol* **72**: 241-255, 2012 より改変して転載

みられるが、モルヴァン症候群では自律神経異常の頻度が高い。

### 3) 中枢神経症状

不眠はモルヴァン症候群の中核症状の1つで、約9割の症例に認められている。記憶力障害、昏迷、記憶障害は半数以上で見られるが、辺縁系脳炎に比較すると頻度が低い、一方、幻覚、不穏、せん妄など中枢神経の興奮性異常は辺縁系脳炎に比較して多いことが特徴と思われる。

以上の3つの中核症状が多いが、全例でニューロミオトニアと自律神経異常あるいは中枢神経症状のいずれかを有しており、診断に際しては留意すべき点と考えられる。

## 3. 検査所見

### 1) 自己抗体

抗 VGKC 複合体抗体が陽性である。以前は、同一抗体 (抗 VGKC 抗体) がなぜ、末梢神経異常、自律神経症状、中枢神経症状など異なる臨床症状を呈するのか不明であった。2010 年 Irani ら<sup>7)</sup> は抗 VGKC 抗体の標的抗原は VGKC と複合体を形成するいくつかの蛋白であることを明らかにした。その中で特に頻度が高かった標的分子は Caspr-2 と LGI-1 であった。

Irani ら<sup>7)</sup> の 29 例のシリーズでは、自己抗体の標的分子としては、Caspr-2 のみが 6 例、LGI-1 のみが 3 例、Caspr-2 と LGI-1 両方が 12 例であった。Caspr-2, LGI-1, contactin-2 のすべてに対する自己抗体を有する 3 例は全例で頻脈、血圧の変動などの重篤な自律神経症状を呈していた。体重減少、MG、および腫瘍合併は Caspr-2 抗体に関連しており、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。妄想、幻覚、情動高揚などの中枢神経症状は、LGI-1 抗体に、より依存していた。

### 2) その他の検査所見

筋電図では末梢運動神経の過剰興奮所見である neuromyotonic discharge が 96.6% で認められている。頭部 MRI では 8% の症例のみ異常を認めている。髄液検査では 47.7% で軽～中等度のリンパ球増加、蛋白増加、オリゴクローナルバンドなど何らかの異常がみられている。Diffuse slowing temporal spike などの脳波異常は検査した 64.7% でみられている。その他 SIADH による低ナトリウム血症が 7 例でみられた。

## 4. 病態と自己抗体の関連

先に述べたように、抗 VGKC 複合体抗体の主な標的抗原は Caspr-2 と LGI-1 である<sup>16)</sup>。LGI-1 に対する

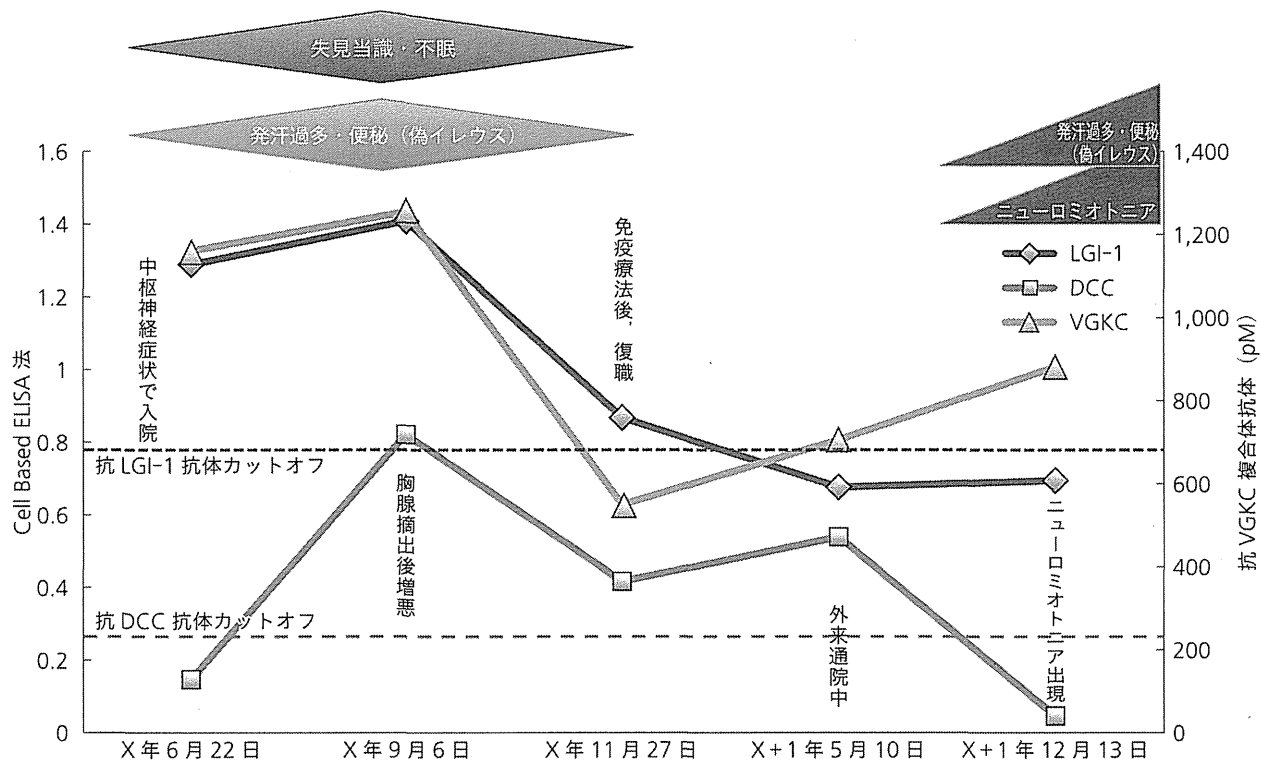


Fig. 3 寛解後にアイザックス症候群様の症状で再燃した一例

52歳の男性（千葉大学症例）。発汗過多、重篤な便秘、不眠、記憶力障害、異常行動、重篤な性格変化、失見当識を呈した。低ナトリウム血症（122mEq/L）と胸腺腫を合併。抗VGKC複合体抗体が高値で、標的抗原は、LGI-1とDCC（deleted in colorectal cancer）であった。胸腺摘出と免疫療法で症状は消失した。7カ月後、全身性の筋痛、ニューロミオトニア、四肢のしびれ、発汗過多と重篤な便秘を呈した。中枢神経症状は呈さなかった。

抗体を用いたLGI-1の脳の分布では、辺縁系を含む中枢神経細胞に広汎に発現し、一部軸索終末にも発現している。一方、Caspr-2はやはり辺縁系を含む中枢神経系に広く発現するが、神経細胞ではなく、神経線維網やjuxtaparanodeに主に発現している<sup>17,18</sup>。特徴的なことは睡眠に関連するオレキシン細胞やADHの分泌に関連する外側視床下部細胞にはLGI-1のみが発現している。

ニューロミオトニア、疼痛などの末梢神経症状はこれらの末梢有髄神経のjuxtaparanodeに分布するCaspr-2に対する抗体と関連している。実際アイザックス症候群でもCaspr-2に対する抗体が認められている<sup>5,7,19</sup>。Caspr-2は非神経組織では、前立腺や胸腺に発現しており<sup>20,21</sup>、このことが男性に圧倒的に多い発症頻度や、胸腺摘出、胸腺腫化学療法後の発症と関連している。また予後が不良のことが多く、腫瘍合併のリスクが高いことが知られている<sup>22</sup>。

抗VGKC複合体抗体が関連するアイザックス症候群、モルヴァン症候群、辺縁系脳炎は同じスペクトラム上にあると考えられる（Fig. 2）。自己抗体に関して示唆的な症例について記載したい。当初、低ナトリウム血症を伴う辺縁系の症状で発症し、寛解後にアイ

ザックス症候群様の症状で再発した症例を経験した（Fig. 3）<sup>23,24</sup>。

#### 〈症例〉52歳の男性

**現病歴** 年6月に発汗過多、重篤な便秘、不眠、記憶力障害、異常行動、重篤な性格変化、失見当識を呈した。

**検査所見** 低ナトリウム血症（122 mEq/L）と胸腺腫を合併。抗VGKC複合体抗体が高値で、標的抗原は、LGI-1とDCCであった。この段階では抗LGI-1抗体脳炎と思われた。

**臨床経過** 胸腺摘出と免疫療法で症状は消失し社会復帰を果たした。翌年の12月に全身性の筋痛、ニューロミオトニア、四肢のしびれ、発汗過多と重篤な便秘を呈した。中枢神経症状はまったく認めなかった。このときの症状は、アイザックス症候群を満たすが、全経過で考えるとモルヴァン症候群と判断できる。Fig. 3に自己抗体の推移を示すが、当初はスクリーニング検査の抗VGKC複合体抗体と抗LGI-1抗体が高値を示していたが、アイザックス症候群の症状出現時は、抗VGKC複合体抗体は再上昇したが、抗LGI-1抗体をはじめ、既知の抗体は陰性であった。VGKCと複合体を形成する未知の抗原に対する自己抗体へのス

イッチがあったと推定される。なお抗 Caspr-2 抗体は全経過を通じて陰性であった。

これらのことから、抗 VGKC 複合体抗体の有無とは関連しない未知の標的抗原に対する自己抗体の存在が示唆され、新たな疾患マーカーの開発が必要であることが理解できる。

### 5. 治療と予後

モルヴァン症候群は傍腫瘍性神経症候群でもあり、先の 29 例の検討では、11 例で胸腺腫を、2 例でリンパ腫を合併している。またリンパ腫合併の報告例はほかにみられる<sup>25)</sup>。血漿交換、ステロイド療法、免疫グロブリン大量療法、免疫抑制薬（アザチオプリン、シクロスポリン、シクロホスファミド）が行われている。その他リツキシマブが有効との症例報告も散見される<sup>26)</sup>。いずれにしても免疫療法は有効であり、その一方で腫瘍に対するアプローチも重要と考えられる。

## III. 抗 VGKC 複合体抗体と認知症

### 1. クロイツフェルト・ヤコブ病との関連

Tan<sup>ら</sup><sup>27)</sup> は、自己免疫性神経障害、傍腫瘍性神経症候群が疑われる 13 万人について、抗 VGKC 複合体抗体測定し、80 名の陽性者について臨床像を検討している。症状完成まで 1 カ月以上を要した症例も約 70% 存在し、初期診断として自己免疫性脳炎/脳症と診断されていたのはわずか 18% で、初期診断がクロイツフェルト・ヤコブ病 (Creutzfeldt-Jakob disease: CJD) であった例も 15 例 (17%) 存在した。いずれの症例も、進行性認知機能障害、ミオクロヌス、錐体外路徴候、幻視を認め、ほぼ WHO の CJD の診断基準を満たしていた。免疫療法を施行した症例では、ほとんどが反応を示した。彼らはさらに検討を加え<sup>28)</sup>、8 例に自己抗体（甲状腺関連自己抗体、抗平滑筋抗体、抗 GAD 抗体、抗 VGCC 抗体）を認め、60% に低ナトリウム血症を認めた。髄液 14-3-3 蛋白は、施行した 8 例中 4 例で陽性、神経細胞特異性エノラーゼ (neuron specific enolase: NSE) は、2 例で陽性。脳波は 13 例中、9 例で異常（9 例ともびまん性徐波、1 例で前頭葉間欠性律動性  $\delta$  波）を認めたが、周期性同期性放電 (periodic synchronous discharge: PSD) を認めた症例はなかった。さらに 13 例に対して免疫治療が施されたが、うち 12 例で有効であったと報告した。これら、メイヨークリニックからの報告はセンセーショナルであり、混乱を招いた。

筆者らも抗 VGKC 複合体抗体高値の definite CJD 症

例を経験した<sup>29)</sup>。

### 〈症 例〉60 歳男性

**現病歴** 幻視、漢字想起困難、左右失認で発症。2 カ月後に神経内科受診。左空間失認、着衣失行、観念運動失行、近時記憶低下を呈していた。

**検査所見** 頭部 MRI 拡散強調画像では、両側後頭頂葉皮質の高信号を示していた。髄液はルーティンの検査項目に異常を認めなかったが、14-3-3 蛋白が陽性で総タウ蛋白も高値を呈していた。

**臨床経過** 初期の脳波は、徐波のみの異常であったが、発症 23 週目には PSD が認められた。プリオン遺伝子解析ではコドン 232 が Met から Arg に置換した変異が認められた。免疫療法を受けることなく 8 カ月半の経過で亡くなった。

**病 理** 剖検脳では、神経細胞の欠落、海綿状変化、シナプスでのプリオン蛋白沈着を認め、definite CJD と診断した。またウエスタンブロット法では、type 1 PrP<sup>Sc</sup> が検出された。抗 VGKC 複合体について経過中の保存血清を検討したところ、発症 6 カ月後、発症 8 カ月後、それぞれ、603.5 pM、0 pM であった。

英国国立プリオン病クリニックで連続 150 例の孤発性 CJD の抗 VGKC 複合体抗体を含む抗神経抗体が検討された<sup>30)</sup>。抗 VGKC 複合体抗体は 1.2% で陽性であり、抗神経抗体トータルでは 4.9% で陽性であったが、いずれも抗体価は低値であった。自己抗体陽性例の多くは剖検で CJD と確診されていた。抗体価が低い場合は、病態と関連しないが、高値の場合は、抗 VGKC 複合体関連疾患として免疫療法が必要であると結論づけられている。

一方、筋萎縮側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) の一群に抗 VGKC 複合体抗体が陽性であるとの報告があり<sup>31)</sup>、また本邦でも著明な筋痙攣と線維束性収縮を伴い、この抗体が高値であった ALS 症例が報告されている<sup>32)</sup>。免疫治療は、筋痙攣と線維束性収縮に一時的な効果があったものの、最終的に発症 2 年後に 2 型呼吸不全で死亡した。剖検所見から下位運動ニューロン変性が優位の ALS 確定診断例である。最近、運動ニューロン病 28 例の臨床像、神経生理所見、抗 VGKC 複合体抗体を含む陽イオンチャネルに対する自己抗体を検討した結果、6.9% が自己抗体が陽性であるが、病態には関係がないことが確認された<sup>33)</sup>。

これらのことより、急激にシナプス構造の破綻が起る段階で、抗原提示が行われ、病態とは関連のない、抗 VGKC 複合体抗体の一過性の産生が起るのではないかと推察される。

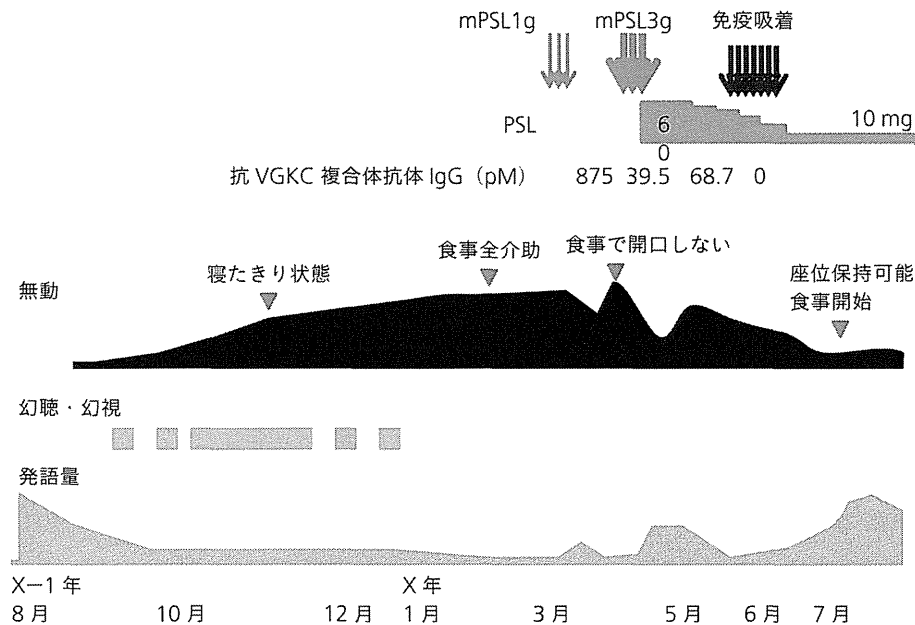


Fig. 4 認知機能障害と錐体外路徴候を認めた1例

63歳男性。約3カ月の経過で、無言無動となった。メチルプレドニゾン大量療法と計7回の免疫吸着療法で、コミュニケーション良好となり食事も自立した。  
 (略語) mPSL:メチルプレドニゾン, PSL:プレドニゾン, VGCK:電位依存性カリウムチャネル, IgG:免疫グロブリンG

CJDには、髄液14-3-3蛋白、総タウ蛋白などのバイオマーカーに加え、MRI所見や脳波でのPSDなど確固たる診断基準がある一方、抗VGKC複合体抗体関連脳炎では、抗VGKC複合体抗体が高値で特徴的なFBDSや低ナトリウム血症を合併している典型例では診断が容易であるが、抗体価高値のみでこれらを合併せず、亜急性に進行する認知障害のみを呈する場合は診断が困難である。FBDSをミオクローヌスと誤って捉えた場合もCJDと見間違うので注意を要する。

## 2. 認知症のみを呈した自験例

亜急性の認知機能障害を呈し、免疫吸着療法が奏効した抗VGKC複合体抗体関連脳炎の一例を経験した。

〈症例〉63歳男性

主訴 無言無動。既往歴・家族歴・生活歴に特記事項なし。

現病歴 某年9月頃から、屋内をウロウロしたり、外出を嫌がるようになった。周囲をうかがい、怯えた表情をすることもあり、9月末には活気がなくなり、ほとんど喋らなくなった。10月末に近医脳外科にて頭部MRIを施行されるも明らかな異常は指摘されず、11月頃より自立歩行困難となり寝たきり状態となった。12月精神病院入院となった。入院後、抗精神病薬の投与が開始されたが、パーキンソン症状・徐脈が出現し、中止となった。薬剤に対するパーキンソン症

状の出現しやすさと幻覚(幻視・幻聴)の存在を疑わせる言動から、レビー小体型認知症疑いにて翌年2月18日当院精神科へ転院となった。亜急性の経過であり、脳症やプリオン病が疑われ精査加療目的に3月18日当科転科となった。

検査所見 身長165cm、体重64kg。血圧130/60mmHg、脈拍50回/分、体温36.8°Cで頭部に発汗過多を認めるが、一般理学所見にその他異常を認めない。寝たきり状態で、食事を含め日常生活動作は全介助であった。意識レベルはグラスゴー昏睡尺度(GCS):E4V1M6であったが、コミュニケーションはまったく取れず、高次脳機能検査施行不能。四肢に左右差なく筋固縮を認めた。病的反射は認めなかった。髄液検査や頭部MRIに異常を認めなかった。脳血流シンチグラフィ(ECD-SPECT)では左優位に両側の側頭葉、頭頂葉の皮質に広範囲の血流低下を認めた。1週間おきに繰り返し施行した脳波所見は、広汎性α波(8~9Hz)でPSDやてんかん波は認めなかった。

臨床経過 抗VGKC複合体抗体は、875pMと高値を示したことから、メチルプレドニゾン大量療法と計7回の免疫吸着療法を行ったところ、錐体外路徴候の軽減、発語量の増加に伴ってコミュニケーション良好となり、介助なしで摂食可能となるなど著明な改善が認められた(Fig.4)。後の検討では、抗LGI-1抗体も抗Caspr-2抗体も陰性であった。

前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia : FTD) 様の症例<sup>34)</sup>や、本例のように錐体外路徴候と前頭葉徴候を認める症例<sup>35)</sup>の報告が散見される。FBDSや低ナトリウム血症を伴わない認知症状のみの症例でも抗VGKC複合体抗体が高値であれば、積極的に免疫治療をすることで症状の改善が期待される<sup>36)</sup>。

CJD症例でも病期中で一時的に抗VGKC複合体抗体などの抗神経抗体が陽性となることがある。抗体価が低値の場合は病態との関連性は低いが、CJDやFTDの症状に酷似し、抗体価が高い例では、ステロイド療法や免疫吸着療法などを考慮する必要がある。

### おわりに

認知症を呈する自己抗体として、抗VGKC複合体抗体に焦点を絞って概説した。この抗体が関連する中枢神経障害は、記憶障害や見当識障害を呈し、症状が完成するまで半年以上を要するために、単に認知症と判断されやすい。一側顔面と上肢に認められる特徴的な不随意運動を見過ごさないことが重要である。また

### 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、KAKENHI (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、抗VGKC複合体抗体の測定 (RIA法) を受託している (照会先: vgckkufm@yahoo.co.jp)。

### 文献

- 1) Buckley C, Oger J, Clover L, Tüzün E, Carpenter K, et al: Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann Neurol* **50**: 73-78, 2001
- 2) Vincent A, Buckley C, Schott JM, Baker I, Dewar BK, et al: Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* **127**: 701-712, 2004
- 3) Thieben MJ, Lennon VA, Boeve BF, Aksamit AJ, Keegan M, et al: Potentially reversible autoimmune limbic encephalitis with neuronal potassium channel antibody. *Neurology* **62**: 1177-1182, 2004
- 4) Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, Graus F, Bataller L, et al: Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol* **9**: 776-785, 2010
- 5) Irani SR, Alexander S, Waters P, Kleopa KA, Pettingill 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* **133**: 2734-2748, 2010
- 6) Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Dalmau J: Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. *Neurology* **77**: 179-189, 2011
- 7) Irani SR, Pettingill P, Kleopa K, Schiza N, Waters P, et al: Morvan syndrome: clinical and serological observations in 29 cases. *Ann Neurol* **72**: 241-255, 2012
- 8) 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
- 9) Irani SR, Gelfand JM, Al-Diwani A, Vincent A: Cell-surface central nervous system autoantibodies: clinical relevance and emerging paradigms. *Ann Neurol* **76**: 168-184, 2014
- 10) Ohkawa T, Fukata Y, Yamasaki M, Miyazaki T, Yokoi N, et al: Autoantibodies to epilepsy-related LGI1 in limbic encephalitis neutralize LGI1-ADAM22 interaction and reduce synaptic AMPA receptors. *J Neurosci* **33**: 18161-18174, 2013
- 11) Ohkawa T, Satake S, Yokoi N, Miyazaki Y, Ohshita T, et al: Identification and characterization of GABA<sub>A</sub> receptor autoantibodies in autoimmune encephalitis. *J Neurosci* **34**: 8151-8163, 2014
- 12) Irani SR, Mitchell AW, Lang B, Pettingill P, Waters P, et al: Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol* **69**: 892-900, 2011
- 13) Butler CR, Miller TD, Kaur MS, Baker IW, Boothroyd GD, et al: Persistent anterograde amnesia following limbic encephalitis associated with antibodies to the voltage-gated potassium channel complex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **85**: 387-391, 2014
- 14) Walusinski O, Honnorat J: Augustin Morvan (1819-1897), a little-known rural physician and neurologist. *Rev Neurol (Paris)*. **169**: 2-8, 2013
- 15) Liguori R, Vincent A, Clover L, Avoni P, Plazzi G, et al: Morvan's syndrome: peripheral and central nervous system and cardiac involvement with antibodies to voltage-gated potassium channels. *Brain* **124**: 2417-2426, 2001
- 16) 渡邊 修: VGKC 関連抗体. *Brain Nerve* **65**: 401-411, 2013
- 17) 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
- 18) Poliak S, Gollan L, Martinez R, Custer A, Einheber S, et al: Caspr2, a new member of the neurexin superfamily, is localized at the juxtaparanodes of myelinated axons and associates with K<sup>+</sup> channels. *Neuron* **24**: 1037-1047, 1999
- 19) 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
- 20) Sharma S, Sharma P: Morvan syndrome: after scrotal sac drainage and chemical instillation in hydrocele. *Neurol India* **61**:

- 300–302, 2013
- 21) Vincent A, Irani SR: Caspr2 antibodies in patients with thymomas. *J Thorac Oncol* **50**: S277–S280, 2010
  - 22) Klein CJ, Lennon VA, Aston PA, McKeon A, O'Toole O, et al: Insights from LGI1 and Caspr2 potassium channel complex autoantibody subtyping. *JAMA Neurol* **70**: 229–234, 2013
  - 23) Sekiguchi Y, Takahashi H, Mori M, Ito S, Shimada H, et al: Potassium channel antibody-associated encephalitis with hypothalamic lesions and intestinal pseudo-obstruction. *J Neurol Sci* **269**: 176–179, 2008
  - 24) Takahashi H, Mori M, Sekiguchi Y, Misawa S, Sawai S, et al: Development of Isaacs's syndrome following complete recovery of voltage-gated potassium channel antibody-associated limbic encephalitis. *J Neurol Sci* **275**: 185–187, 2008
  - 25) El-Bitar MK, Muwakkit SA, Abboud MR, Sawaya RA, Boustany RM: Morvan syndrome following B-cell lymphoma. *J Child Neurol* **25**: 1038–1041, 2010
  - 26) Ong E, Viaccoz A, Ducray F, Pérol M, Cavillon G, et al: Dramatic improvement after rituximab in a patient with paraneoplastic treatment-refractory Morvan syndrome associated with anti-CASPR2 antibodies. *Eur J Neurol* **20**: e96–e97, 2013
  - 27) Tan KM, Lennon VA, Klein CJ, Boeve BF, Pittock SJ: Clinical spectrum of voltage-gated potassium channel autoimmunity. *Neurology* **70**: 1883–1890, 2008
  - 28) Geschwind MD, Tan KM, Lennon VA, Barajas RF Jr, Haman A, et al: Voltage-gated potassium channel autoimmunity mimicking Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* **65**: 1341–1346, 2008
  - 29) Fujita K, Yuasa T, Watanabe O, Takahashi Y, Hashiguchi S, et al: Voltage-gated potassium channel complex antibodies in Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol* **259**: 2249–2250, 2012
  - 30) Rossi M, Mead S, Collinge J, Rudge P, Vincent A: Neuronal antibodies in patients with suspected or confirmed sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **86**: 692–694, 2015
  - 31) Nwosu VK, Royer JA, Stickler DE: Voltage gated potassium channel antibodies in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* **11**: 392–394, 2010
  - 32) 佐藤 晶, 酒井直子, 新保淳輔, 橋立英樹, 五十嵐修一, 他: 著明な筋痙攣・線維束性収縮をともない抗 voltage gated potassium channel (VGKC) 複合体抗体が高値であった筋萎縮性側索硬化症の1 剖検例. *臨床神経* **54**: 32–37, 2014
  - 33) Donaldson R, Li J, Li Y: Clinical significance of cation channel antibodies in motor neuron disease. *Muscle Nerve* 2016 Jan 21 [Epub ahead of print]
  - 34) McKeon A, Marnane M, O'Connell M, Stack J, Kelly PJ, et al: Potassium channel antibody associated encephalopathy presenting with a frontotemporal dementia like syndrome. *Arch Neurol* **64**: 1528–1530, 2007
  - 35) Molloy A, Cassidy E, Ryan A, O'Toole O: VGKC positive autoimmune encephalopathy mimicking dementia. *BMJ Case Rep* 2011 Dec 1, doi: 10.1136/bcr.08.2011.4642
  - 36) Reintjes W, Romijn MD, Hollander D, Ter Brugge JP, van Marum RJ: Reversible dementia: two nursing home patients with voltage-gated potassium channel antibody-associated limbic encephalitis. *J Am Med Dir Assoc* **16**: 790–794, 2015

---

**BRAIN and NERVE 68 (4): 341–350, 2016 Topics**

**Title**

Autoimmune Associated Encephalitis and Dementia

**Author**

Osamu Watanabe

Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, 8–35–1 Sakuragaoka, Kagoshima 890–8520, Japan

E-mail: mw90@m3.kufm.kagoshima-u.ac.jp

**Abstract**

Antibodies against various neural surface antigens induce cognitive impairments. Anti-VGKC (voltage gated potassium channel) complex antibodies are well known as one of the causative autoantibodies. An anti-VGKC antibody was identified as the autoantibody in acquired neuromyotonia (Isaacs' syndrome), which causes muscle cramps and difficulty in opening the palm of the hands. However, this antibody also tests positive in autoimmune limbic encephalitis, which has a subacute progress and causes poor memory or epilepsy attacks. Typical cases have a distinctive adult-onset, frequent, brief dystonic seizure semiology that predominantly affects the arms and ipsilateral face. It has now been termed faciobrachial dystonic seizures. In recent years, the true target antigens of the anti-VGKC antibody of this VGKC limbic encephalitis have been recognized as leucine rich glioma inactivated protein (LGI)-1 and others. These antibodies to amnesia-related LGI-1 in limbic encephalitis neutralize the LGI-1 – ADAM22 (an anchor protein) interaction and reduce synaptic AMPA receptors. There have been reports of limbic encephalitis associated with anti-VGKC complex antibodies mimicking Creutzfeldt-Jakob disease (CJD). Less than 2% of the patients with sporadic CJD (sCJD) develop serum anti-VGKC complex antibodies and, when positive, only at low titres. Low titres of these antibodies occur only rarely in suspected patients with sCJD, and when present, should be interpreted with caution.

**Key words:** leucine rich glioma inactivated protein (LGI)-1; contactin associated protein (Caspr)-2; AMPA receptor; Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH); faciobrachial dystonic seizures (FBDS)



# VGKC 複合体抗体関連脳症とその周辺疾患

渡邊 修\*

VGKC 複合体抗体は、アイザックス症候群の過剰興奮症候に加え、精神症状、不眠、自律神経障害を呈するモルヴァン症候群、さらに近時記憶障害とてんかんを主徴とする辺縁系脳炎でも陽性となる一群がある。VGKC 複合体は、いくつかの蛋白により構成されているが、LGI1 (leucine-rich glioma inactivated 1) と Caspr2 (contactin-associated protein 2) が主たる抗原である。

**KEY WORDS** VGKC 複合体抗体, LGI1, Caspr2, fasciobrachial dystonic seizures (FBDS), 自己免疫性てんかん

## はじめに

電位依存性カリウムチャネル (voltage-gated potassium channel: VGKC) 複合体抗体は、末梢神経系の過剰興奮を主徴とするアイザックス症候群、末梢神経の過剰興奮に加え、重篤な自律神経障害、不眠を中核症状とする中枢神経障害をも合併するモルヴァン症候群、近時記憶障害とてんかんを主徴とする辺縁系脳炎/脳症 (limbic encephalitis/encephalopathy: LE)、そして特異な一側顔面と同側肢の同期した不随意運動様発作 (fasciobrachial dystonic seizures: FBDS) を含むてんかん症候群まで、かなり広い疾患スペクトラムに関連する (Fig. 1)。まず、1995年にアイザックス症候群と VGKC 複合体抗体の関連が指摘された<sup>1)</sup>。アイザックス (Hyam Isaacs; 1927-) が最初に臨床像を記載してから<sup>2)</sup>、34年後のことである。2001年にモルヴァン症候群でもこの抗体が陽性であることが明らかになり<sup>3)</sup>、引き続き、自己免疫性 LE の一群にも、この抗体が関与することが明らかになった<sup>4,5)</sup>。さらに FBDS にもこの抗体は関与する<sup>6)</sup>。これらの症候群は、いずれも VGKC 複合体抗体により生じるが、その臨床像は明らかに異なっている (Table 1)。以下、VGKC 複合体抗体と関連抗原につい

て述べ、関連する症候群の臨床像、治療について論じてみたい。

## I. VGKC 複合体に対する自己抗体

VGKC 複合体抗体は、過去においても現在においても、下記の放射線同位元素を用いた免疫沈降法 (radioimmunoassay: RIA) で測定する。家兎など哺乳類の脳を、マイルドな界面活性剤であるジギトニンで可溶化し、VGKC をそのリガンドである<sup>125</sup>I- $\alpha$  デンドロトキシンで標識する。ジギトニンを使用することで、複合体が保たれたまま免疫沈降を行うことができる。患者 IgG と反応後に、至適量のヒト IgG 抗体を用いて固相化した後に、放射線活性を測定する。100~400 pM の低値陽性はアイザックス症候群やモルヴァン症候群で認められる所見である。辺縁系脳炎・脳症 (VGKC-LE) 例では、400~数千 pM と著明高値を呈する傾向にある<sup>3)</sup>。

初期の検討では、この抗体は、電気生理学的に VGKC の機能を抑制することが明らかになったが、培養細胞に VGKC の遺伝子を導入し、抗体の結合性を検討 (cell-based assays: CBAs) した結果、直接の結合は認められなかった<sup>7)</sup>。免疫組織学的検討においても、患者

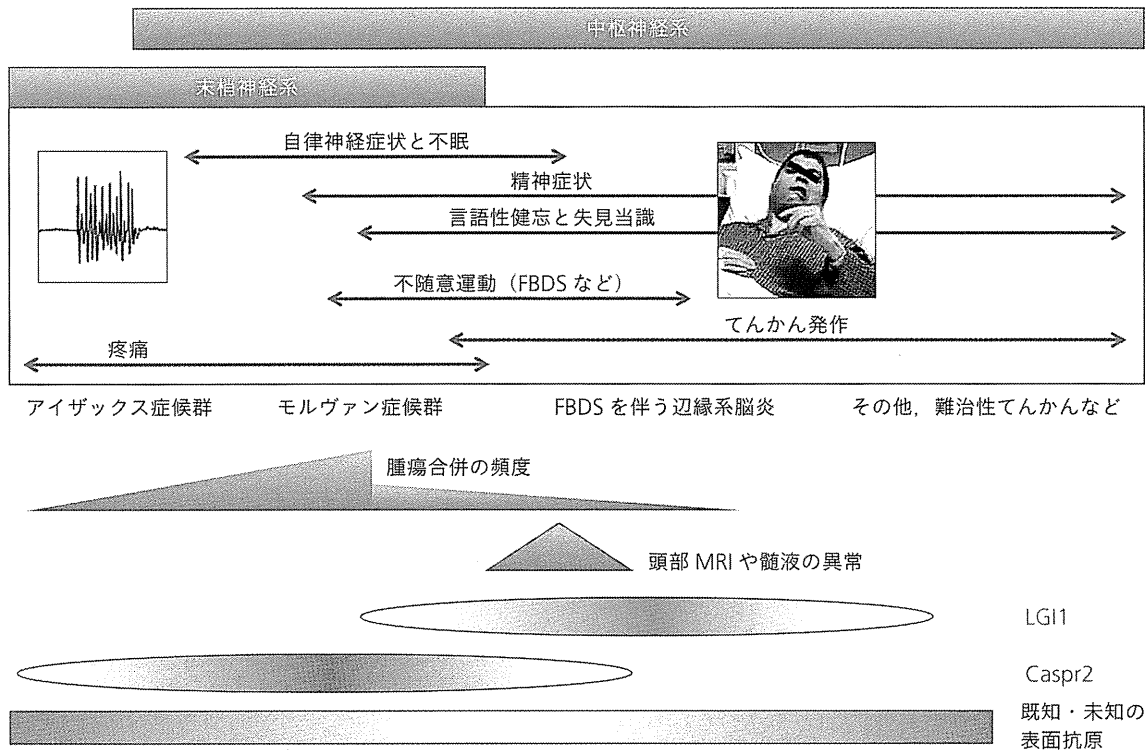


Fig. 1 VGKC 複合体抗体が関連する疾患スペクトラム

末梢神経の過剰興奮を呈するアイザックス症候群、末梢神経系・自律神経系・中枢神経系のさまざまな症状を呈するモルヴァン症候群、および FBDS が先行し、抗利尿ホルモン分泌異常症候群 (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 Caspr2 抗体と、FBDS や SIADH および健忘は LGI1 抗体と強く関連する。多くのアイザックス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。

(略語) FBDS : faciobrachial dystonic seizure

Irani SR, Gelfand JM, Al-Diwani A, Vincent A et al: Cell-surface central nervous system autoantibodies: clinical relevance and emerging paradigms. *Ann Neurol* 76: 168-184, 2014 より改変して転載

IgG は、VGKC 複合体には結合するが、VGKC それ自体には結合しない。VGKC 複合体は、LGI1 (leucine-rich glioma-inactivated 1: LGI1), Caspr2 (contactin-associated protein 2: Caspr2), およびコンタクチン 2 が主要抗原である。これらの細胞外ドメインを発現させて、CBAs で検討する。

VGKC 複合体抗体を上述の RIA で測定することで、LGI1 抗体や Caspr2 抗体を検出できる。通常、VGKC 複合体抗体が陽性の場合、質的検討として CBAs を用いて LGI1 抗体と Caspr2 抗体の質的検討を行う。少数例ではあるが、VGKC そのものに反応を示す症例も存在する。VGKC 複合体抗体には未知・未定の抗原も想定されており、さらなる検討が必要である。

NMDAR (N-methyl-D-aspartate receptor) 抗体同様に、VGKC 複合体抗体価は、髄液中よりも血清中で高い<sup>5,8)</sup>。しかし NMDAR 脳炎に比べて、VGKC 複合体抗体関連中枢神経障害 (VGKC-LE およびモルヴァン症候群) のほうが、中枢神経系内での抗体産生が多いと考えられている。

## II. 疫学および抗体の意義

英国においては、年間 100 万人対 2~5 例が新規の患者として把握されている (抗体価 >400 pM)。ここに掲げた 4 疾患の中で、VGKC-LE の頻度が最も高い。FBDS およびアイザックス症候群がこれに次ぎ、モルヴァン症候群は極めて稀である<sup>9)</sup>。

Dalmau らの研究グループ<sup>10)</sup> 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、VGKC 複合体抗体の相対頻度は 33% (LGI1: 30%, Caspr2: 3%) であったと報告している。われわれの施設に送付される非ヘルペス性 LE の血清 (年間 300~500 検体) のうち、2 割程度が VGKC 複合体抗体陽性である。

VGKC 複合体抗体関連疾患は、50 歳以上に発症し、全体では、男女比は 3:2 で男性に多い傾向にある (疾患ごとに性比はかなり異なる: Table 1 を参照)。VGKC 複合体抗体価も疾患ごとに傾向があり、VGKC-LE や FBDS では 400~数千 pM と著明高値、モルヴァン症候群では 400~600 pM 程度、アイザックス症候群では 400 pM 未満である。炎症性神経疾患や神経変性疾患でも

Table 1 VGKC 複合体抗体関連疾患の臨床像の比較

	モルヴァン症候群	VGKC-LE	アイザックス症候群
	n=29 (%)	n=64 (%)	n=58 (%)
腫瘍の合併	12 (41.4)	0 (0.0)	19 (32.8)
性差 (男性の比率)	27 (93.1)	44 (68.8)	37 (63.8)
重症筋無力症の合併	9 (31.0)	1 (1.6)	11 (19.0)
末梢神経系			
ニューロミオトニア	29 (100.0)	0 (0.0)	58 (100.0)
EMG 上のニューロミオトニア放電	28 (96.6)	0 (0.0)	55 (94.8)
疼痛	18 (62.1)	3 (4.7)	12 (20.7)
末梢神経障害	15 (51.7)	1 (1.6)	5 (8.6)
自律神経系			
自律神経障害 (いずれか)	27 (93.1)	7 (10.9)	32 (55.2)
発汗過多	25 (86.2)	6 (9.4)	29 (50.0)
頻脈	11 (37.9)	0 (0.0)	1 (1.7)
血圧異常	9 (33.3)	0 (0.0)	1 (1.7)
睡眠			
不眠	26 (89.7)	6 (9.4)	4 (6.9)
神経心理所見			
いずれか	28 (29.6)	64 (100.0)	12 (20.7)
見当識障害/昏迷	19 (65.5)	64 (100.0)	0 (0.0)
記憶障害	15 (55.6)	64 (100.0)	0 (0.0)
幻覚	14 (51.9)	11 (17.2)	1 (1.7)
攻撃性	10 (34.5)	4 (6.3)	1 (1.7)
妄想	7 (25.9)	14 (21.9)	1 (1.7)
てんかん			
全身性强直間代	10 (34.5)	59 (92.2)	0 (0.0)
全身症状			
体重減少	13 (48.2)	1 (1.6)	2 (3.4)
皮膚症状/掻痒	6 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
検査所見			
MRI 正常	23/25 (92.0)	24 (37.5)	10/10 (100.0)
髄液正常	11/21 (52.3)	43 (67.2)	20/31 (64.5)
低ナトリウム血症	7/28 (25.0)	38 (59.4)	0 (0.0)
VGKC 複合体抗体値 (pM)	400~600	400~数千	400 未満
標的抗原	Caspr2	LG11	Caspr2, VGKC 自体
死亡	9 (31.0)	0 (0.0)	4 (6.9)

(略語) VGKC-LE : VGKC 複合体抗体陽性辺縁系脳症, EMG : 筋電図検査

Irani SR, Pettingill P, Kleopa K, Schiza N, Waters P, et al: Morvan syndrome: Clinical and serological observations in 29 cases. *Ann Neurol* 72: 241-255, 2012 より改変して転載

400 pM 以下の低値陽性を認めることがある。

Tan ら<sup>11)</sup> は、自己免疫性神経障害、傍腫瘍性神経症候群が疑われる 13 万人について、VGKC 複合体抗体を測定し、80 名の陽性者について臨床像を検討している。症状が出そろうまで 1 カ月以上要する症例も約 70% 存在し、初期診断として自己免疫性脳炎/脳症と診断されていたのはわずか 18% で、初期診断がクロイツフェルト・ヤコブ病 (Creutzfeldt-Jakob disease : CJD) であった例も 15 例 (17%) 存在した。いずれの症例も、進行性認知機能障害、ミオクローヌス、錐体外路徴候、幻視を認め、ほぼ WHO (World Health Organization) の CJD の診断基準を満たしていた。免疫療法を施行した症例では、ほとんどが良好な反応を示した。彼らはさらに検討を加え<sup>12)</sup>、8 例に自己抗体 (甲状腺関連自己抗体、抗平

滑筋抗体、GAD 抗体、VGCC 抗体) を認め、60% に低ナトリウム血症、髄液 14-3-3 蛋白は、施行した 8 例中 4 例で陽性、神経特異エノラーゼ (neuron-specific enolase : NSE) は、2 例で陽性であった。脳波は 13 例中、9 例で異常 (9 例ともびまん性徐波、1 例で前頭葉間欠性律動性 δ 波) を認めたが、周期性同期性放電を認めた症例はなかった。さらに 13 例に対して免疫療法が施されたが、うち 12 例で有効であったと報告した。これら、メイヨークリニックからの報告はセンセーショナルであり、混乱を招いた。

英国国立プリオン病クリニックで連続 150 例の孤発性 CJD において VGKC 複合体抗体を含む抗神経抗体が検討された<sup>13)</sup>。VGKC 複合体抗体は 1.2% で陽性であり、抗神経抗体トータルでは 4.9% で陽性であ

たが、いずれも低力価であった。自己抗体陽性例の多くは剖検でCJDと確定診断されていた。抗体価が低い場合は、病態と関連しないが、高値の場合は、VGKC複合体関連疾患として免疫療法が必要であると結論づけられている。

一方、筋萎縮側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis : ALS) の一群に VGKC 複合体抗体が陽性であるとの報告があり<sup>14)</sup>、また本邦でも著明な筋痙攣と線維束性収縮を伴い、この抗体が高値であった ALS 症例が報告されている<sup>15)</sup>。免疫療法は、筋痙攣と線維束性収縮に一時的な効果があったものの、最終的に発症2年後にII型呼吸不全で死亡した。剖検所見から下位運動ニューロン変性が優位の ALS 確定診断例である。最近、運動ニューロン病28例の臨床像、神経生理所見、VGKC複合体抗体を含む陽イオンチャネルに対する自己抗体を検討した結果、6.9%で自己抗体が陽性であるが、病態には関係がないことが確認された<sup>16)</sup>。これらのことより、急激にシナプス構造の破綻が起こる段階で、抗原提示が行われ、病態とは関連のない、VGKC複合体抗体の一過性の産生が起こるのではないかと推察される。

CJDには、髄液14-3-3蛋白、総タウ蛋白などのバイオマーカーに加え、MRI所見や脳波での周期性同期性放電など確固たる診断基準がある一方、VGKC複合体抗体関連脳炎では国際的に認められた診断基準は現在のところない。そのため、VGKC複合体抗体が高値で特徴的なFBDSや低ナトリウム血症を合併している典型例では診断が容易であるが、抗体高値のみでこれらを合併せず、亜急性に進行する認知障害のみを呈する場合は診断が困難である。FBDSをミオクロオスと誤って捉えた場合もCJDと見間違うので注意を要する。

抗体測定を行うことにより、臨床像の理解は支持される。他の自己抗体関連疾患同様、特徴的な主要徴候を認めながら、抗体陰性の患者も一定の割合で存在する。これら「seronegative」な患者群については、臨床徴候で診断し、抗体陽性者同様に治療を行うことが大切である。

### III. アイザックス症候群

アイザックス症候群には、マーテン症候群、マーテン・アイザックス症候群、持続性運動神経放電、全身性ミオキミア、筋弛緩障害を伴うミオキミア、ニューロミオトニアなど種々の別称がある。筋強直性ミオト

ニアで認められる筋由来の「真性」ミオトニアは伴わず、神経終末由来の偽ミオトニア (pseudomyotonia) を伴うのが特徴的である。偽ミオトニアとは、「真性」ミオトニアで認められる叩打ミオトニアを認めず、把握ミオトニアのみを認める状態である。この特徴から、単に「末梢神経過剰興奮」という呼称を好む研究者もいる。

具体的な症状は数週から数カ月にかけて、筋痙攣、筋強直、筋力低下、および感覚障害が進行する<sup>17-20)</sup>。筋痙攣は通常、四肢に起こるが、体幹や顔面に起こることがある。約30%の患者に筋力低下が起こる。ジンジン感などを含む感覚障害も30%程度の頻度である。多くの患者は、自分でみてとれる筋の収縮であるミオキミアを訴え、また手指・足趾の開排制限として捉えられる偽ミオトニアを伴っている。さらに一部の患者では局所性ジストニアをも呈している<sup>21)</sup>。約40%の患者で発汗過多を訴える。1/4の症例で不眠や不安を、約3%の患者が重篤な精神心理症状のために抗不安薬を必要としている<sup>18)</sup>。これらの中樞神経症候を合併する症例は、後述するモルヴァン症候群との境界例だと判断される。

およそ2割の患者が胸腺腫を合併しており、時に重症筋無力症の症状が顕在化することもある。また肺小細胞癌、アジソン病、関節リウマチ、セリアック病、尋常性白斑、ビタミンB<sub>12</sub>欠乏症、ホジキンリンパ腫、形質細胞腫など自己免疫や傍腫瘍性の素因を背景にすることがある。

血漿交換により、症状が改善することや患者IgGのマウスへの投与で神経生理学的所見を認めることより、1990年代初頭より、自己抗体の関与が想定されていた。1995年、Shillitoら<sup>1)</sup>により、VGKCに対する自己抗体の存在が証明され、自己免疫疾患としての疾患概念が確立した。

本邦のアイザックス症候群症例の蓄積からTable 2の診断基準を作成した。VGKC複合体抗体の有無とともに、筋電図所見による鑑別が極めて重要である。また、2015年7月1日に「難病の患者に対する医療等に関する法律」(平成26年法律第50号)に基づき指定される指定難病となった。対象は、この診断基準の「definite」および「probable」例であり、バーセルインデックス (Barthel index) を用いた重症度バーセルインデックスで判定される。