

Table 2 アイザックス症候群の診断基準

- A. 主要症状・所見
1. ニューロミオトニアまたは睡眠時も持続する四肢・躯幹の持続性筋痙攣・筋硬直（必須）
 2. ミオキミア放電、ニューロミオトニア放電など筋電図で末梢神経の過剰興奮を示す所見
 3. 抗VGKC 複合体抗体が陽性（72 pM 以上）
 4. ステロイド療法やその他の免疫療法、血漿交換などで症状の軽減が認められる
- B. 支持症状・所見
1. 発汗過多
 2. 四肢の痛み・異常感覚
 3. 胸腺腫の存在
 4. 皮膚色調の変化
 5. その他の自己抗体の存在（抗アセチルコリン受容体抗体、抗核抗体、抗甲状腺抗体）
- C. 鑑別診断
- 以下の疾患を鑑別する。
スティッフ・マン症候群や筋原性のミオトニア症候群、マッカードル病などを筋電図で除外する
- D. 遺伝学的検査
- なし
- 〈診断のカテゴリー〉
- 確実 (Definite) :
A のうちすべてを満たし、C の鑑別すべき疾患を除外したもの
- 可能性が大きい (Probable) :
A のうち 1 に加えてその他 2 項目以上を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外したもの
- 疑い (Possible) :
A のうち 1 を満たし、B のうち 1 項目以上

診断のポイント：自己免疫的機序で、末梢神経の過剰興奮による運動単位電位の自動反復発火が起こり、持続性筋収縮に起因する筋痙攣や筋硬直が起こる。末梢神経起源なので叩打ミオトニアは生じないが、把握ミオトニア様に見える手指の開閉制限は起こり得る

IV. モルヴァン症候群

モルヴァン症候群の病態に VGKC 複合体抗体が関与することが明らかになったのは 2001 年である³⁾。それ以来、50 例以上の報告がある。Table 1 に示すように²²⁾、かなり特徴的な臨床徴候を呈する。明らかに男性優位で（男女比 9:1）、中高年に多く（中央値 57 歳、レンジ 19~80 歳）、かなり重篤な経過をたどる。

患者には昼夜逆転を伴う深刻な不眠が生じる。睡眠-覚醒のサイクルは乱れ、oneiric stupor, agrypnia excitata といわれるステレオタイプの不眠症状を呈する。自律神経障害はかなり重篤で、多臓器の機能を損なう。代表的な症状は、発汗過多、頻脈、血圧の乱高下、排尿障害である。精神神経症状としては、見当識障害/昏迷 (65%)、記憶障害 (55%)、幻覚 (52%)、妄想 (26%) が認められる。痙攣発作は 35% に認められるが、LGI1 抗体が関連する FBDS は稀である。小径線維ニューロパチー (62%)、大径線維ニューロパチー (52%) による疼痛が主訴となることがある²³⁾。時に、複合性局所疼痛症候群を呈する症例があり、注意を要する。

またモルヴァン症候群では、担癌症例を除いても 48% で体重減少を認め、約 2 割の患者で皮膚症状や強い掻痒を伴っており全身症状も重要となってくる。皮膚症状は、皮膚の自律神経異常と捉えられている。モ

ルヴァン症候群の発症のトリガーは明らかではないが、陰嚢水腫ドレナージなどの外科手術を契機に発症することがある²⁴⁾。Caspr2 は前立腺に多く発現しており²⁵⁾、このことが男性に偏った性差や泌尿器科領域術後発症と関連しているのかもしれない。

V. VGKC 複合体関連辺縁系脳症

モルヴァン症候群の病態に VGKC 複合体抗体が関与することが明らかになった³⁾直後に、非感染性脳炎の一部にこの抗体が陽性であることが明らかになった⁴⁾。現在では、低ナトリウム血症を合併し、亜急性の経過で進行する認知機能障害や痙攣を呈する疾患として確立されている^{5,8)}。当初、「脳炎」と命名されていたが、MRI 所見や髄液所見で炎症所見を呈することが稀で、「脳症」と称される^{4,26)}。臨床像に大きな違いはあるものの (Table 1)、前述のアイザックス症候群およびモルヴァン症候群と同じスペクトラム上にある (Fig. 1)。

この脳症の主症状は進行する記憶障害、見当識障害、精神症状および痙攣である。通常は数日~数週間、時に急性発症する。しかし、医療機関受診まで数カ月を要するような緩徐進行例も稀ではない。この脳症は、男性にやや多く、50 歳以降 (中央値 63 歳) に発症する傾

向がある。記憶障害は、急性期より問題となるが、前向きおよび逆向き、両方の記憶のコンポーネントが障害される。約40%の症例で前頭葉症候や精神症状を呈する。一部の症例はモルヴァン症候群寄りの症状、つまり自律神経障害、不眠、レム期睡眠行動異常症を伴うことがある。

痙攣は90%の症例で認められ、部分発作が通常であり、また高頻度に生じている。NMDAR脳炎とは異なり、全般発作は稀である。この部分発作はしばしば典型的な側頭葉内側てんかんの臨床像を呈する。手と口腔顔面の自動症、前兆としての消化器症状、恐怖、不安、および遷延する四肢の姿勢異常を呈する^{27,28)}。これらに疾患特異性はないが、後述する特徴的な発作がある。

VI. てんかん

以前より、自己免疫的機序で生じるてんかん症候群の存在が知られていたが、てんかんを主要徴候とするLEで、VGKC複合体抗体の関与が指摘されて以来、難治性てんかんとこの抗体に関連する研究が進展した。原因不明のてんかんの3~5%がこの抗体と関連すると考えられている^{29,30)}。臨床的な特徴は抗てんかん薬抵抗性の発作であり、精神心理症状を伴う。小児領域では、てんかん重積を含む種々のタイプの発作がこの抗体に関与するという報告がある。しかしながら、ここで重要なことは、VGKC複合体抗体の標的抗原解析で、LGI1抗体やCaspr2抗体がほとんど認められない点である。現在までのところ、抗体とてんかんと有病態メカニズムは明らかになっていない。

一方、発作期徐脈、立毛現象、FBDSの3つの症候は、明らかにVGKC複合体抗体に関連すると考えられている。これらの症候が認められた場合は、積極的にVGKC複合体抗体の測定を考慮しなければならない。

ビデオ脳波モニタリングを用いた検討では、てんかん患者の0.5%に発作期徐脈が認められる²⁸⁾。VGKC-LEにおける発作期徐脈の症例報告が2報ある^{31,32)}。興味深いことに、頭部MRIで自律神経調整に重要な役割を担う島葉の炎症所見を認めている。徐脈が出現して、2カ月程度で脳症の症候が完成する。

VGKC複合体抗体と立毛発作を指摘した症例報告がある³³⁾。てんかんセンターをビデオモニタリング脳波のために受診した766症例中5例で立毛現象が認められた。これら5例全例が、LEを呈しており、主に

LGI1抗体を有していた³⁴⁾。もちろん、立毛現象は脳腫瘍を含む他の病因でも生じ得る。

FBDSは、VGKC複合体抗体の中でもLGI1抗体とより関連が深い⁶⁾。典型的なFBDSは、持続は3秒以内で、一側上肢の不随意運動に同側顔面のしかめっ面様の不随運動が同期して起こる。30%の患者では一側下肢と同側顔面の同期性不随意運動である場合もある。この発作は、いつも異なる側に同期して起こることがあるが、両側同時に起こることはない。1日に10~360回と高頻度に起こる。意識水準は、通常、保たれているが、立毛現象、感覚性前兆、発語停止、および発作後の恐怖心や攻撃性を示すことがある。現在のところ、不随意運動というよりはてんかん性の現象と考えられている。約60%の症例でFBDSに引き続き、認知機能障害が発症し、いわゆるVGKC複合体/LGI1抗体脳症に進展する。FBDSだけでとどまる症例も少数例存在する。

VII. 臨床血清学的事項

Fig. 1に示すようにLGI1抗体関連疾患は、FBDSとLEである。FBDS患者の95%以上でLGI1抗体を有している⁷⁾。VGKC-LE症例では、80%の症例がLGI1抗体を有し、10%の症例でCaspr2抗体が陽性である。これらの事象はLGI1が中枢神経系に相当量、存在することに合致している。モルヴァン症候群症例の70%がCaspr2抗体を有し、その75%がLGI1抗体を同時に有している²²⁾。Caspr2は、末梢神経のみならず、中神経系の傍パラノード部に発現している。モルヴァン症候群の残りの患者は、Caspr2抗体だけ、あるいは特異度の低い抗体、新規抗体を持つ。最後にアイザックス症候群では約30%でCaspr2抗体を認める。LGI1抗体を持つ症例はほとんどいない。多くの残りの症例に関連する自己抗体は現在のところ不明である。これらの抗体と臨床症候の関連は絶対的なものではなく、何故にVGKC-LE症例は末梢神経の過剰興奮を示さないのか、何故にCaspr2抗体陽性症例で中枢神経症状や自律神経障害を呈するのかなど、いまだにはっきりしない点も多い。先に述べたように、CJDやALSでVGKC複合体抗体が陽性になることがあるが、この際、LGI1やCaspr2、コンタクチン2などに対する特異的抗体は認められない。VGKC複合体抗体が、VGKCそのもの、あるいは構成分子の細胞内ドメインに結合する可能性、一次的ではなく神経細胞死やシナプス構造の破壊により二次的に生じた可能性がある。

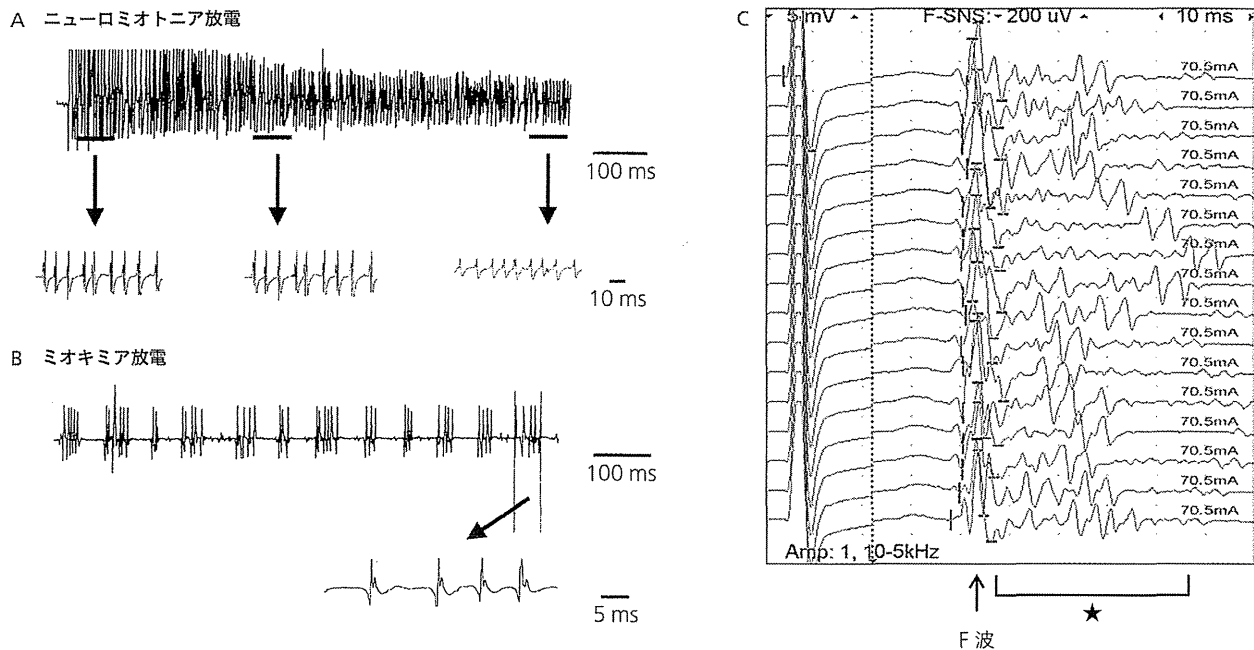


Fig. 2 アイザックス症候群で認められる代表的な神経生理所見——ニューロミオトニア放電、ミオキミア放電、SIRD

A, B: VGKC 抗体陽性アイザックス症候群の 1 例で観察された。ニューロミオトニア放電 (A) は治療により減衰・消失したが、ミオキミア放電 (B) と線維束攣縮電位は残存した。C: 免疫吸着施行前に認めていた F 波 (↑) 誘発後の反復放電 SIRD (★) が、吸着後では頻度の減少と持続の短縮を認めた。末梢神経興奮性の改善を示唆している。後脛骨筋記録。
(略語) SIRD: stimulus induced repetitive discharge

VIII. 検査

1. 神経画像診断

VGKC-LE に関連した初期の報告では、T₂ 強調画像、FLAIR 画像上で内側側頭葉 (海馬を含む) に高信号などの異常を呈することが強調された。異常所見が扁桃体や大脳基底核に及ぶ症例もある^{6,35)}。これらの変化は CJD に認められる所見とは明らかに異なるが、判断には神経放射線科医による慎重な読影が必要である。

ひとたび、高信号が消失すると、内側側頭葉の容量が減少していることが明らかになる。剖検例でも病理学的に認められている³⁶⁾。最終的に海馬硬化、側頭葉てんかんの一因になる。しかしながら、モルヴァン症候群は中枢神経症状がより重篤で、多巣性を示すが、通常、MRI 所見は正常である。

2. 腫瘍に関連する検査

胸腺腫はモルヴァン症候群症例の約 50%、アイザックス症候群症例の約 20% に認められる。VGKC-LE 症例では極めて稀であるが、通常、胸部 CT による精査が必要である。その他、種々の腫瘍を合併することがある。一般人口に比して、少しだけ腫瘍を合併する率が高いと報告されている^{9,37)}。

3. 電気生理学的検査

脳波上、VGKC-LE やモルヴァン症候群では約 60% の症例でびまん性あるいは局在性の徐波を認める。FBDS 症例の約 15% で発作期にてんかん性放電を認めることがあるが、この場合もすべての発作で脳波異常を認めるわけではなく、ごく稀に観察される。

筋電図検査は、末梢神経の過剰興奮性の有無を確認するために、アイザックス症候群の診断には欠くことができない^{20,38)}。臨床症候と質的に担保された神経生理検査が有用である³⁹⁾。神経伝導検査は通常正常であるが、神経伝導検査の F 波の観察も有用で、M 波や F 波に引き続き after discharge が認められることがある (Fig. 2C)。これも末梢神経の過剰興奮所見を示唆する所見である。針筋電図でミオキミア放電が特徴的であり、安静時や弱収縮時に同じ運動単位電位の反復発火 (doublet, multiplet) としてみられる (Fig. 2B)。その他安静時に広汎な線維束攣縮電位やニューロミオトニア放電がみられることもある (Fig. 2A)。しかしながら、すべての運動単位で異常が検出されるわけではないので、かなり多くの筋線維をサンプリングしなければならない。体幹などの深部筋では筋電図によるこれらの異常放電を捉えることが困難であるが、そのような場合には超音波検査が有用である。

Table 3 アイザックス症候群が疑われる症例で鑑別すべき疾患

疾患名	臨床所見	神経生理所見	病因
Cramp-fasciculation 症候群	筋痙攣, 筋線維束攣縮, 運動不耐	After-discharges (反復刺激), 自発性単発の運動単位放電	不明, VGKC 複合体抗体陽性例も
アイザックス症候群	上記に加え, ミオキミア ^{*1} , 偽ミオトニア (手指の開閉制限) ^{*2} , 筋肥大, 過剰発汗	自発性持続性の運動単位放電, ミオキミア放電, ニューロミオトニア放電	VGKC 複合体抗体 (Caspr2 抗体)
モルヴァン症候群	アイザックス症候群の症状に加えて下記の中樞神経症状: 幻覚, 不眠	ミオキミア放電, ニューロミオトニア放電	VGKC 複合体抗体 (Caspr2 抗体)
VGKC-LE	中樞神経症状のみ: 記憶障害, 昏迷, てんかん	EMG 所見は概して正常	VGKC 複合体抗体 (LGI1 抗体)
Episodic ataxia type 1	ミオキミア 発作性失調	ミオキミア放電, ニューロミオトニア放電	カリウムチャンネル遺伝子 (KCNA1) 変異
Schwartz-Jampel 症候群 (軟骨異栄養性筋強直症)	ミオトニア, 顔面筋の緊張による眼裂狭小, 低身長, 大関節の屈曲拘縮	ミオトニア放電	Perlecan (HSPG2) 遺伝子変異
Rippling muscle 症候群	ストレッチや叩打で筋のざざ波様の筋収縮	ルーティン EMG 所見は正常, 叩打により過活動放電	Caveolin-3 (CAV3) 遺伝子変異
スティッフ・パーソン症候群 (スティッフ・マン症候群)	筋硬直	持続性の運動単位放電 (運動単位放電は正常)	GAD 抗体, アンフィフィジン抗体, グリシン受容体抗体

*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ざ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。

(略語) LE: 辺縁系脳症, EMG: 筋電図検査

Ahmed A, Simons Z: Isaacs syndrome: a review. *Muscle Nerve* 52: 5-12, 2015 より改変して転載

IX. 鑑別診断

スティッフ・パーソン症候群などアイザックス症候群と鑑別すべき疾患を Table 3 に挙げた。

VGKC-LE に症状が似ていて, 鑑別を要する疾患として, ウェルニッケ・コルサコフ症候群, 感染性脳炎 (特に単純ヘルペス脳炎), CJD, 橋本脳症, 非痙攣性てんかん重積, および薬物・毒物中毒が挙げられる。モルヴァン症候群の場合, 特徴的な3つの神経系の障害がすべてそろっている場合は, 診断が容易であるが, 症候が出そろわない時期では, 運動ニューロン病, プリオン病 (特に致死的家族性不眠症), および重金属 (金, 水銀, マンガンなど) 中毒の鑑別が必要である。

VGKC 複合体抗体以外では, 他の鑑別すべき疾患ではほとんど認められない低ナトリウム血症の存在が, VGKC-LE の診断のきっかけになる。VGKC 複合体抗体関連疾患では, オリゴクローナルバンドを含むルーティンの髄液所見は著変なく, 髄液検査が他の疾患との鑑別に役立つことは少ない。

X. 病態生理および免疫病態

1. 局在

アイザックス症候群において, 病態の主座が末梢神経の終末であることは, 1961年にアイザックス自身によって示唆されている²⁾。具体的には, チオペンタールによる全身麻酔や, リドカインによる近位部の神経ブロックでは, 理学所見上のミオキミアや筋痙攣, 筋電図上のニューロミオトニア放電, ミオキミア放電は抑制されない。一方, クラレーによる神経筋接合部の遮断により, 上記の抑制は認められるようになる。

VGKC-LE は, 古典的には文字どおり, 内側側頭葉が障害されていると考えられている。しかしながら, 症例によっては, 内側側頭葉とネットワークを形成する前頭葉病変や大脳基底核病変を生じている場合, あるいはよりびまん性の病変を生じる場合がある。このことは, LGI1 や Caspr2 の脳内での局在と一致している^{25,40)}。

モルヴァン症候群の症状は, 皮質, 脳幹, 間脳由来と考えられる。モルヴァン症候群症例の IgG が, オレキシンや抗利尿ホルモン産生細胞に結合する所見により支持されている²²⁾。しかしながら抗原の局在のみでは, 臨床徴候のすべてを説明できるわけではない。FBDS においては, 臨床的には極めて局在性の高い症

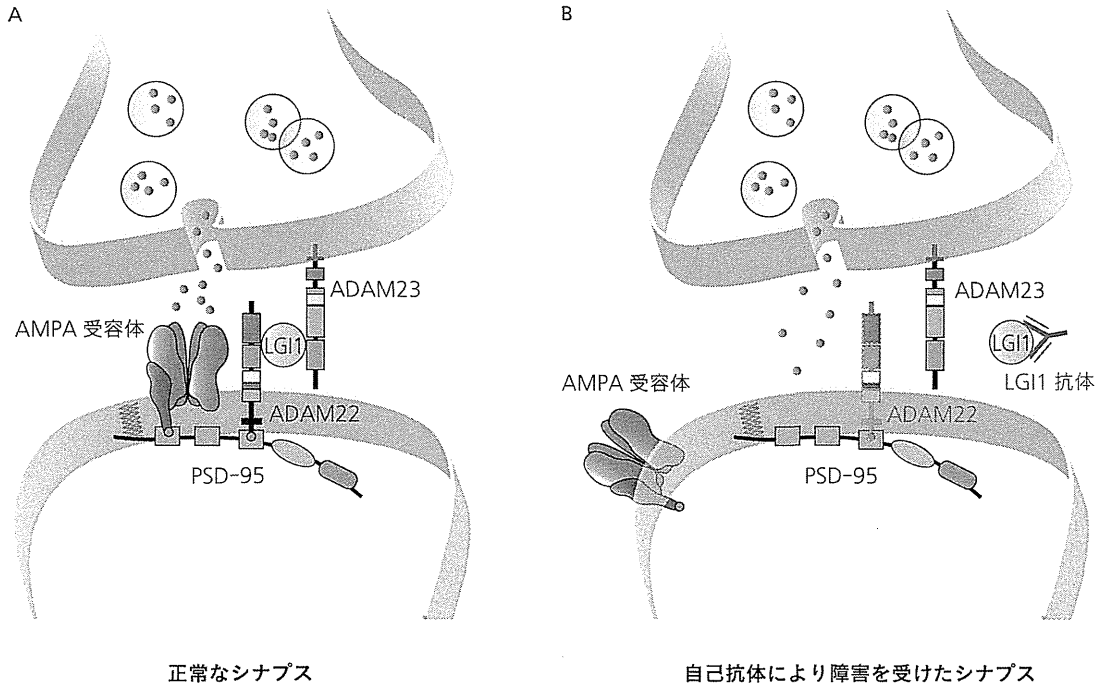


Fig. 3 中枢神経シナプスにおける LGI1 の機能

A : 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。**B** : 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, 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

候であるにもかかわらず, しばしば, 脳波で異常は検出されない。それゆえに, その他の要因, つまり脳の部位による抗体のアクセスのしやすさの違いや抗体の結合するエピトープ, 神経細胞の免疫反応に対する感受性と可塑性などが, 各症候群の臨床徴候を決定づけているのかもしれない。

2. 自己抗体による病態

LGI 抗体と Caspr2 抗体は, 直接的に病態に関与するとほとんどの研究者は考えている。一方, T 細胞を主体とした細胞性免疫についても, 直接的に細胞障害性には働かないが, 抗体のクラススイッチに関しては重要な働きをしていると考えている。これらの自己抗体はチャネルの集簇形成, 内在化, あるいは補体介在性の神経細胞障害などで病態に強く関連している。

第一に, これらの抗体が病原性メカニズムに直接関与していることのエビデンスは, 抗体価と臨床徴候が密接に関与していることである。特に FBDS の頻度と抗体価については密接な関係がある⁶⁾。古典的には, マウスに患者 IgG を受動免疫後, 横隔膜標本において, VGKC の遮断薬であるアミノピリジン同様の電気生理学的所見が得られた¹⁾。アイザックス症候群における VGKC 複合体抗体による 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。①この抗体は, 補体が存在しない条件下で, 神経細胞の K⁺ 電流を抑制する⁴¹⁾。すなわち重症筋無力症でみられる補体介在性のチャネル蛋白の破壊ではない。②この抗体は, VGKC の膜電位の応答性や単一チャ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⁴²⁾。③この VGKC の総数の減少は, 二価の VGKC 抗体と 2 個の VGKC 蛋白との架橋形成により生じる⁴³⁾。

海馬スライス標本に VGKC-LE 患者 IgG を添加し, ニューロンの活動電位を測定したところ, VGKC それ自体の阻害作用を持つ α デンドロトキシンを用いたときと類似した VGKC 抑制作用が認められる⁴⁴⁾。

LGI1 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. 3A)。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すべてのマウスが致死性てんかんを必発する。

筆者らは、国内の 145 例の LE を含む 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_A、軸索ガイダンスに必要な DCC (deleted in colorectal cancer), VGKC の集簇を調整している 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⁴⁵⁾。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⁴⁶⁾。また cell based multiplex ELISA 法を開発し、量比の検討から、LGI1 抗体を高値かつ単独で有するほぼすべての患者が LE と診断されていたことを見出した。

さらに LGI1 抗体の作用機序は、不明であったが、患者血清中の 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. 3B)。

今後は、VGKC-LE やモルヴァン症候群についても抗体と病態との関連をより詳細に検討するために受動免疫での実験モデルが必要である。

生検脳や剖検脳の病理学的検索でも他の自己免疫性脳炎と VGKC-LE との異同が明らかになっている。治療前に他の原因で死亡した VGKC-LE 剖検脳において、T 細胞、B 細胞、形質細胞は病変部位の海馬にはほとんど認められず、急性の神経細胞死や C9neo など補体の沈着が認められ抗体が主として病態に関与していることが明らかになった³⁶⁾。興味深いことにネコの LGI1 抗体関連脳炎でも同様の所見が認められている⁴⁷⁾。これらの結果は、神経細胞死や補体沈着を伴わない NMDAR 脳炎の病理像とは大きく異なる。

XI. 治療

1. 非免疫療法

アイザックス症候群の治療には、通常、抗てんかん薬が使用され、効果的である。時に、重症例では、血漿交換や各種の免疫療法が必要となる。VGKC-LE や FBDS でも抗てんかん薬を使用するが、てんかん発作は、抗てんかん薬には反応しにくく、下記のように免疫療法に反応する。LE における行動異常に対しては時に、向精神薬が用いられる。傍腫瘍性である場合は、

当然ながら、可能ならば腫瘍の切除が重要となる。

2. 免疫療法

現在までのところ、ランダム化比較試験は行われていないが、多くの研究者やこの病気の治療にあたる多くの臨床家は、免疫療法が好ましい結果をもたらすと考えている。後方視的観察研究で、治療開始が早ければ早いほど、短期の予後を改善することが明らかになった⁴⁸⁾。一方、4 年にわたる長期の後方視的観察研究では、プレドニゾロン単独群とプレドニゾロン + IVIg (intravenous immunoglobulin) 群、プレドニゾロン + 血漿交換群、プレドニゾロン + 血漿交換 + IVIg 群での長期予後が検討されたが、群間比較での予後の相違は認められなかった⁴⁹⁾。このことより、プレドニゾロンが長期予後を改善させるキードラッグであり、その他の免疫療法は、疾患の自然経過に関与しないとも考えられる。他の免疫療法についてはプレドニゾロンの副作用が問題になる場合に、使用を考える必要がある。リツキシマブについても有用性が報告されているが、おそらく、CD20 陰性形質細胞も病態に関与していると考えられ、リツキシマブはプレドニゾロンに比べ即効性という点では劣り、効果発現までには時間がかかるようだ。興味深いことに、免疫療法を受けずに経過観察となった 3 例の報告があり^{4,50)}、認知障害が残存する者は、数年後にてんかん発作が消失している。3 例中 1 例では、最終的に海馬硬化を呈していた。

3. FBDS およびその他の免疫介在性てんかん

FBDS については、下記の点で、免疫療法の導入が強く推奨されている^{6,48)}。第一に、FBDS を呈する患者の 80~90% は抗てんかん薬に抵抗性である一方、ほとんどの症例でコルチコステロイドや他の免疫療法によってすみやかに発作が消失する。第二に FBDS は、しばしば認知機能障害に先行する。すなわち FBDS だけの段階で、免疫療法を開始することにより、引き続く生ずる認知機能障害を予防できる。さらに免疫療法導入の時期が早ければ早いほど、認知機能に関して発症前の状態まで回復する可能性が高まるからである。

再燃例も報告されているが、いずれもプレドニゾロンをはじめとする免疫療法の十分な投与期間が確保されていない症例であり、短期で治療を中断してはならない。

VGKC 複合体抗体関連てんかんについても抗てんかん薬よりも免疫療法のほうが効果的であるという報告がある。

4. 将来の治療

IgG 産生抑制につながる形質細胞を標的にした治療は、効果があると考えられる。剖検脳の検討で示唆されているように、少なくとも一部に補体介在性の病態が存在する³⁹⁾。補体活性を抑制する薬剤も神経細胞死や脳萎縮を抑制する可能性がある。

XII. 今後の展望 — 結びにかえて

VGKC 複合体関連疾患においては、2つの主要抗原に対する抗体 (LGI1 抗体と Caspr2 抗体) のように、単に疾患マーカーとしてではなく、その病態に強く関連する自己抗体がある。これらの抗体の作用機序をさらに

明らかにする受動免疫動物などの研究モデルが必要である。それと平行して、種々の免疫療法への反応性や、長期予後などを検討する臨床研究が必要である。

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、KAKENHI (課題番号: 25461286 および 16K09697)、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: vgkckufm@yahoo.co.jp)。

文献

- 1) Shillito P, Molenaar PC, Vincent A, Leys K, Zheng W, et al: Acquired neuromyotonia: evidence for autoantibodies directed against K⁺ channels of peripheral nerves. *Ann Neurol* **38**: 714-722, 1995
- 2) Isaacs H: A syndrome of continuous muscle-fibre activity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **24**: 319-325, 1961
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) Irani SR, Michell AW, Lang B, Pettingill P, Waters P, et al: Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol* **69**: 892-900, 2011
- 7) 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
- 8) 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
- 9) Huda S, Wong SH, Pettingill P, O'Connell D, Vincent A, et al: An 11-year retrospective experience of antibodies against the voltage-gated potassium channel (VGKC) complex from a tertiary neurological centre. *J Neurol* **262**: 418-424, 2015
- 10) Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Dalmau J: Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface protein. *Neurology* **77**: 179-189, 2011
- 11) Tan KM, Lennon VA, Klein CJ, Boeve BF, Pittock SJ: Clinical spectrum of voltage-gated potassium channel autoimmunity. *Neurology* **70**: 1883-1890, 2008
- 12) 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
- 13) 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
- 14) Nwosu VK, Royer JA, Stickler DE: Voltage gated potassium channel antibodies in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* **11**: 392-394, 2010
- 15) 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・線維束性収縮をとめない抗 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
- 16) Donaldson R, Li J, Li Y: Clinical significance of cation channel antibodies in motor neuron disease. *Muscle Nerve* **54**: 228-231, 2016
- 17) Hart IK, Waters C, Vincent A, et al: Autoantibodies detected to expressed K⁺ channels are implicated in neuromyotonia. *Ann Neurol* **41**: 238-246, 1997
- 18) Hart IK, Maddison P, Newsom-Davis J, Newland C, Beeson D, et al: Phenotypic variants of autoimmune peripheral nerve hyperexcitability. *Brain* **125**: 1887-1895, 2002
- 19) Vincent A, Jacobson L, Plested P, et al: Antibodies affecting ion channel function in acquired neuromyotonia, in seropositive and seronegative myasthenia gravis, and in antibody-mediated arthrogryposis multiplex congenita. *Ann N Y Acad Sci* **841**: 482-496, 1998
- 20) Maddison P, Mills KR, Newsom-Davis J: Clinical electrophysiological characterization of the acquired neuromyotonia phenotype of autoimmune peripheral nerve hyperexcitability. *Muscle Nerve* **33**: 801-808, 2006
- 21) Gantenbein AR, Wiederkehr M, Meuli-Simmen C, Schwegler G: Focal neuromyotonia: do I love you? *J Neurol* **257**: 1727-1729, 2010

- 22) 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
- 23) Klein CJ, Lennon VA, Aston PA, McKeon A, Pittock SJ: Chronic pain as a manifestation of potassium channel-complex autoimmunity. *Neurology* **79**: 1136–1144, 2012
- 24) Sharma S, Sharma P: Morvan syndrome: after scrotal sac drainage and chemical instillation in hydrocele. *Neurol India* **61**: 300–302, 2013
- 25) 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⁺ channels. *Neuron* **24**: 1037–1047, 1999
- 26) Parthasarathi UD, Harrower T, Tempest M, Hodges JR, Walsh C, et al: Psychiatric presentation of voltage-gated potassium channel antibody-associated encephalopathy. Case report. *Br J Psychiatry* **189**: 182–183, 2006
- 27) Quek AM, Britton JW, McKeon A, So E, Lennon VA, et al: Autoimmune epilepsy: clinical characteristics and response to immunotherapy. *Arch Neurol* **69**: 582–593, 2012
- 28) Malter MP, Helmstaedter C, Urbach H, Vincent A, Bien CG: Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis. *Ann Neurol* **67**: 470–478, 2010
- 29) Lilleker JB, Jones MS, Mohanraj R: VGKC complex antibodies in epilepsy: diagnostic yield and therapeutic implications. *Seizure* **22**: 776–779, 2013
- 30) Iorio R, Assenza G, Tombini M, Colicchio G, Della Marca G, et al: The detection of neural autoantibodies in patients with antiepileptic-drug-resistant epilepsy predicts response to immunotherapy. *Eur J Neurol* **22**: 70–78, 2015
- 31) Naasan G, Irani SR, Bettcher BM, Geschwind MD, Gelfand JM: Episodic bradycardia as neurocardiac prodrome to voltage-gated potassium channel complex/leucine-rich, glioma inactivated 1 antibody encephalitis. *JAMA Neurol* **71**: 1300–1304, 2014
- 32) Willis MD, Jones L, Vincent A, Wheeler R, O’Callaghan P, et al: VGKC-complex antibody encephalitis. *QJM* **107**: 657–659, 2014
- 33) Wieser S, Kelemen A, Barsi P, Vincent A, Borbely C, et al: Pilomotor seizures and status in non-paraneoplastic limbic encephalitis. *Epileptic Disord* **7**: 205–211, 2005
- 34) Rocamora R, Becerra JL, Fossas P, Gomez M, Vivanco-Hidalgo RM, et al: Pilomotor seizures: an autonomic semiology of limbic encephalitis? *Seizure* **23**: 670–673, 2014
- 35) Boesebeck F, Schwarz O, Dohmen B, Graef U, Vestring T, et al: Faciobrachial dystonic seizures arise from cortico subcortical abnormal brain areas. *J Neurol* **260**: 1684–1686, 2013
- 36) Bien CG, Vincent A, Barnett MH, Becker AJ, Blümcke I, et al: Immunopathology of autoantibody-associated encephalitides: clues for pathogenesis. *Brain* **135**: 1622–1638, 2012
- 37) Paterson RW, Zandi MS, Armstrong R, Vincent A, Schott JM: Clinical relevance of positive voltage-gated potassium channel (VGKC)-complex antibodies: experience from a tertiary referral centre. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **85**: 625–630, 2014
- 38) Arimura K, Ng A, Watanabe O: Immune-mediated potassium channelopathies. *Suppl Clin Neurophysiol* **59**: 275–282, 2006
- 39) Ahmed A, Simons Z: Isaacs syndrome: a review. *Muscle Nerve* **52**: 5–12, 2015
- 40) Schulte U, Thumfart JO, Klöcker N, Sailer CA, Bildl W, et al: The epilepsy linked Lgi1 protein assembles into presynaptic Kv1 channels and inhibits inactivation by Kvbeta1. *Neuron* **49**: 697–706, 2006
- 41) Sonoda Y, Arimura K, Kurono A, Suehara M, Kameyama M, et al: Serum of Isaacs’ syndrome suppresses potassium channels in PC-12 cell lines. *Muscle Nerve* **19**: 1439–1446, 1996
- 42) Nagado T, Arimura K, Sonoda Y, Kurono A, Horikiri Y, et al: Potassium current suppression in patients with peripheral nerve hyperexcitability. *Brain* **122**: 2057–2066, 1999
- 43) Tomimitsu H, Arimura K, Nagado T, Watanabe O, Otsuka R, et al: Mechanism of action of voltage-gated K⁺ channel antibodies in acquired neuromyotonia. *Ann Neurol* **56**: 440–444, 2004
- 44) Lalic T, Pettingill P, Vincent A, Capogna M: Human limbic encephalitis serum enhances hippocampal mossy fiber-CA3 pyramidal cell synaptic transmission. *Epilepsia* **52**: 121–131, 2011
- 45) 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
- 46) Ohkawa T, Satake S, Yokoi N, Miyazaki Y, Ohshita T, et al: Identification and characterization of GABAA receptor autoantibodies in autoimmune encephalitis. *J Neurosci* **34**: 8151–8163, 2014
- 47) Pakozdy A, Glantschnigg U, Leschnik M, Hechinger H, Moloney T, et al: EEG-confirmed epileptic activity in a cat with VGKC-complex/LGI1 antibody-associated limbic encephalitis. *Epileptic Disord* **16**: 116–120, 2014
- 48) Irani SR, Stagg CJ, Schott JM, Rosenthal CR, Schneider SA, et al: Faciobrachial dystonic seizures: the influence of immunotherapy on seizure control and prevention of cognitive impairment in a broadening phenotype. *Brain* **136**: 3151–3162, 2013
- 49) 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
- 50) Szots M, Marton A, Kover F, Kiss T, Berki T, et al: Natural course of LGI1 encephalitis: 3–5 years of follow-up without immunotherapy. *J Neurol Sci* **343**: 198–202, 2014

Title

Voltage-Gated Potassium Channel-Complex Antibodies Associated Encephalopathy and Related Diseases

Author

Osamu Watanabe

Department of Neurology, Research and Education Assembly Medical and Dental Sciences Area Medical and Dental Hospital, 8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima 890-8520, Japan

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

Abstract

Voltage-gated potassium channel (VGKC) complex antibodies are auto-antibodies, initially identified in acquired neuromyotonia (aNMT; Isaacs' syndrome), which cause muscle cramps and difficulty in opening the palm of the hands. Subsequently, these antibodies were found in patients presenting with aNMT along with psychosis, insomnia, and dysautonomia, collectively termed Morvan's syndrome (MoS), and in a limbic encephalopathy (LE) patient with prominent amnesia and frequent seizures. Typical LE 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 (FBDS). The VGKC complex is a group of proteins that are strongly associated *in situ* and after extraction in the mild detergent digitonin. Recent studies indicated that the VGKC complex antibodies are mainly directed toward associated proteins (for example LGI1, Caspr2) that complex with VGKCs themselves. Patients with aNMT or MoS are most likely to have Caspr2 antibodies, whereas LGI1 antibodies are found characteristically in patients with FBDS and LE. We systematically identified and quantified autoantibodies in patient sera with VGKC-complex antibody associated encephalopathy and showed the relationship between individual antibodies and patient's symptoms. Furthermore, we revealed how autoantibodies disrupt the physiological functions of target proteins. LGI1 antibodies neutralize the interaction between LGI1 and ADAM22, reducing the synaptic AMPA receptors.

Key words: voltage-gated potassium channel complex antibodies; 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)

抗VGKC複合体抗体陽性の免疫性神経疾患の広がり

A broad spectrum of anti-VGKC complex antibodies associated neuroimmunological diseases



渡邊 修

Osamu WATANABE

鹿児島大学学術研究院医歯学域，同医学部・歯学部附属病院神経内科

◎電位依存性 K チャンネル(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 複合体抗体とよぶ。代表的な標的抗原は contactin associated protein(Caspr)-2 と leucine rich glioma inactivated protein(LGI)-1 である。Isaacs 症候群(IS)は末梢神経の過剰興奮による筋痙攣や手の開排制限を主徴とする。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 Caspr-2 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 LGI-1 抗体が量的に優位で抗 LGI-1 抗体脳炎とも称される。抗 LGI-1 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。

Key word : 電位依存性Kチャンネル(VGKC), leucine rich glioma inactivated protein(LGI)-1, contactin associated protein(Caspr)-2, faciobrachial dystonic seizures(FBDS)

抗VGKC複合体抗体とは

抗 VGKC 複合体抗体は電位依存性 K チャンネル(voltage-gated potassium channel: VGKC)に対する自己抗体で，以前は単に“抗 VGKC 抗体”と称されていた。近年の研究で，“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^{1,2)}。抗体の検出は，家兎脳ホモジネートを VGKC のリガンドである ¹²⁵I- α デンロドロキシシンで標識する radioimmunoassay(RIA)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 複合体抗体とよぶ。上記の RIA 法によるスクリーニングで陽性の場合，LGI-1 や Caspr-2 の遺伝子を導入した 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。

Isaacs 症候群

Isaacs 症候群は後天性に末梢神経の過剰興奮を示す疾患である。後天性ニューロミオトニアともよばれることがある。臨床的には全身の末梢運動神経の過剰興奮による，有痛性筋痙攣，筋硬直とニューロミオトニア(把握運動後の弛緩障害 grip myotonia はあるが，叩打性ミオトニア percussion myotonia がない)を主徴とし，全例で認められる³⁾。筋痙攣，筋硬直は睡眠時も起こり，運動負荷，寒冷，虚血で増強する。持続性の筋痙攣は筋肥大をきたすことがある。その他，発汗過多，下痢，皮膚色調変化，原因不明の高体温などの自律神経症状を 30~50% の症例で伴う。異常感覚や complex regional pain syndrome 類似の疼痛などの感覚障害を伴うこともまれではない⁴⁾。

末梢神経の過剰興奮性の有無を診断するには神

表 1 Isaacs症候群診断基準

<p>A. 主要症状・所見</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ニューロミオトニアまたは睡眠時も持続する四肢・躯幹の持続性筋痙攣・筋硬直(必須) 2. myokymic discharges, neuromyotonic discharges など筋電図で末梢神経の過剰興奮を示す所見 3. 抗 VGKC 複合体抗体が陽性(72pM 以上) 4. ステロイド療法やその他の免疫療法, 血漿交換などで症状の軽減が認められる <p>B. 支持症状・所見</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 発汗過多 2. 四肢の痛み・異常感覚 3. 胸腺腫の存在 4. 皮膚色調の変化 5. その他の自己抗体の存在(抗アセチルコリン受容体抗体, 抗核抗体, 抗甲状腺抗体) <p>C. 鑑別診断</p> <p>以下の疾患を鑑別する。 stiff-man 症候群や筋原性のミオトニア症候群, McArdle 病などを筋電図で除外する</p> <p><診断のカテゴリー></p> <p>確実 Definite: A のうちすべてを満たし C の鑑別すべき疾患を除外したもの 可能性が大きい Probable: A のうち 1 に加えてその他 2 項目以上を満たし C の鑑別すべき疾患を除外したもの 疑い Possible: A のうち 1 を満たし, B のうち 1 項目以上</p>
--

診断のポイント: 自己免疫的機序で末梢神経の過剰興奮による運動単位電位(MUP)の自動反復発火が起こり, 持続性筋収縮に起因する筋痙攣や筋硬直が起こる。末梢神経起源なので, 叩打ミオトニアは生じないが, 把握ミオトニア様にみえる手指の開排制限は起こりうる。

経生理学的検査が必要である。神経伝導検査は通常正常であるが, M 波や F 波に引き続き after-discharge が認められることがある。針筋電図で myokymic discharge が特徴的であり, 安静時や弱収縮時に同じ運動単位電位の反復発火(doublet, multiplet)としてみられる。その他, 安静時に広範な fasciculation potential や neuromyotonic discharge がみられることもある。深部筋では筋電図によるこれらの異常放電をとらえることが困難であるが, そのような場合には超音波検査が有用である。

抗 VGKC 複合体抗体が陽性であることは本症の診断に非常に重要である。しかし, 典型的 Isaacs 症候群の症状を有しながら抗 VGKC 複合体抗体が陽性となるのは 30% 程度であり, 陰性であっても Isaacs 症候群を否定できない。Isaacs 症候群は自己免疫疾患であり, 重症筋無力症, 胸腺腫, 橋本病などさまざまな自己免疫疾患を合併する。抗 VGKC 複合体抗体以外の自己抗体として抗 AChR 抗体, 抗核抗体, 抗 GAD 抗体の陽性率が高い。

著者らはこれまでの Isaacs 症例の蓄積から表 1

のような診断基準を作成した。Isaac 症候群は平成 27 年(2015)7 月 1 日に難病指定された。対象は, この診断基準の definite および probable 例であり, 重症度(Barthel Index)で判定される。

Isaacs 症候群の治療の主体は, 日常生活にさほど影響がないほどの軽症であれば, 末梢神経の過剰興奮性を抑制する薬剤(carbamazepine, phenytoin, lamotrigine などの抗てんかん薬)による対症療法が原則である。症状が強くなるに従い, 1 種類の薬剤でのコントロールが困難になることが多いため, 血中濃度や副作用に注意しつつ, 数種類の抗てんかん剤を用いることが多い。さらに症状が重篤であり, これらの対症療法が無効な症例や, 激しい有痛性筋痙攣などにより日常生活に重大な支障が起こる症例では, 血液浄化療法, 免疫グロブリン療法, prednisolon 投与などの免疫療法が試みられる。とくに抗体強陽性例では免疫吸着療法を含む血液浄化療法が有効であるとの報告が多く, 治療で臨床症状の改善とともに筋電図上の異常放電の減少や抗 VGKC 複合体抗体の抗体価の低下がみられる。

1890年フランス人医師 Augustin Marie Morvan 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)を合併するきわめて特徴的な症例を“fibrillary chorea”として報告した。特徴的運動である“fibrillary chorea”は, Isaacs 症候群でみられるニューロミオトニアである。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 Morvan 症候群患者で“抗 VGKC 抗体”が強陽性であり, 血漿交換で一時的に症状が改善した1例を報告し, Isaacs 症候群との関連性を指摘した⁵⁾。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。最近, イギリスを中心とした29例(わが国例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⁶⁾。

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, 皮膚症状や掻痒感を認めることが特徴である。

末梢神経症状の過剰興奮が主体であり, Isaacs 症候群でみられるニューロミオトニアが全例でみられる。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。Isaacs 症候群でも疼痛を認めるが, Morvan 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の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。自律神経障害として発汗過多, 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。Isaacs 症候群でも発汗過多などがみられるが, Morvan 症候群では自律神経異常の頻度が高い。中枢神経症状の中核症状のひとつは不眠で, 約9割の症例に認められている。記銘力障害, 昏迷, 記憶障害は半数以上でみられるが, 後述する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。

Irani ら⁶⁾の29例のシリーズでは, 抗 VGKC 複合体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, および腫瘍合併は抗 Caspr-2 抗体に関連しており, 抗 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抗 LGI-1 抗体に, より依存していた。

LGI-1 の脳の分布では辺縁系を含む中枢神経細胞に広範に発現し, 一部軸索終末にも発現している。特徴的なことは, 睡眠に関連する orexin 細胞や抗利尿ホルモン(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。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 neuropil や juxtraparanode におもに発現している^{7,8)}。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 juxtraparanode に分布する Caspr-2 に対する抗体と関連している。Caspr-2 は非神経組織では前立腺や胸腺に発現しており^{9,10)}, 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¹¹⁾。図1に臨床徴候と抗体の関連をまとめた¹²⁾。

Morvan 症候群は傍腫瘍性神経疾患でもあり, さきの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。血漿交換, ステロイド療法, 免疫グロブリン大量療法, 免疫抑制剤(azathioprine, cyclosporine, cyclophosphamide)が行われている。その他, rituximab が有効との症例報告も散見される¹³⁾。いずれにしても免疫療法は有効であり, 一方, 腫瘍に対するアプローチも重要と考えられる。

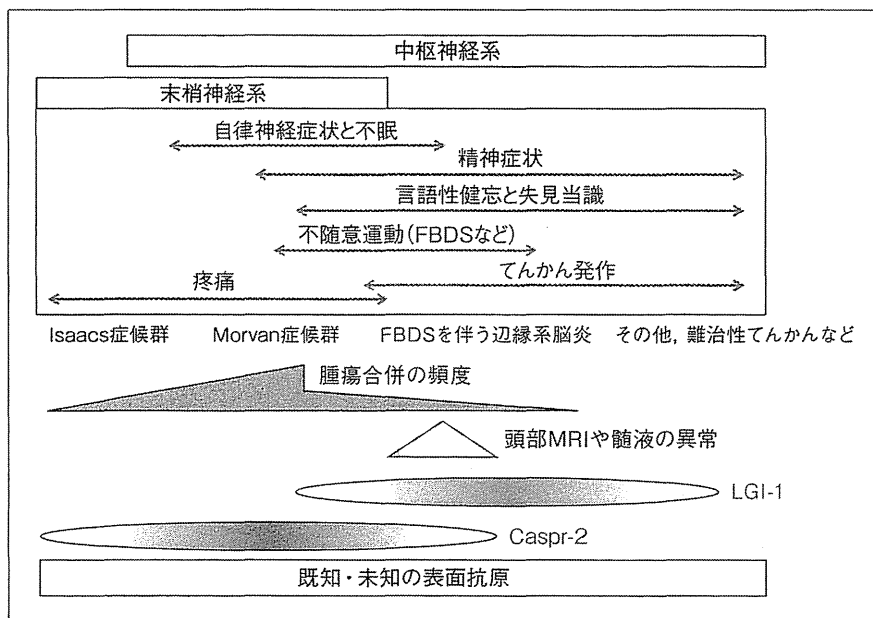


図 1 抗VGKC複合体抗体が関連する疾患スペクトラム¹²⁾

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 Caspr-2 抗体と，FBDS や SIADH および健忘は抗 LGI-1 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.

抗VGKC複合体抗体陽性辺縁系脳炎 (VGKC-LE)

VGKC-LE は，以下に示す臨床的特徴を呈する．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 (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．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る．Faciobrachial dystonic seizures (FBDS) と称される¹⁴⁾ (「サイドメモ」参照)．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．

罹患率などははっきりしない．Dalmau らのグループは，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% (抗 LGI-

1 抗体 : 30%，抗 Caspr-2 抗体 : 3%) であったと報告している¹⁵⁾．抗 LGI-1 抗体陽性率のほうが高圧倒的に高く，抗 LGI-1 抗体脳炎とよぶべきであるという意見もある．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．

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¹⁶⁾．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．

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

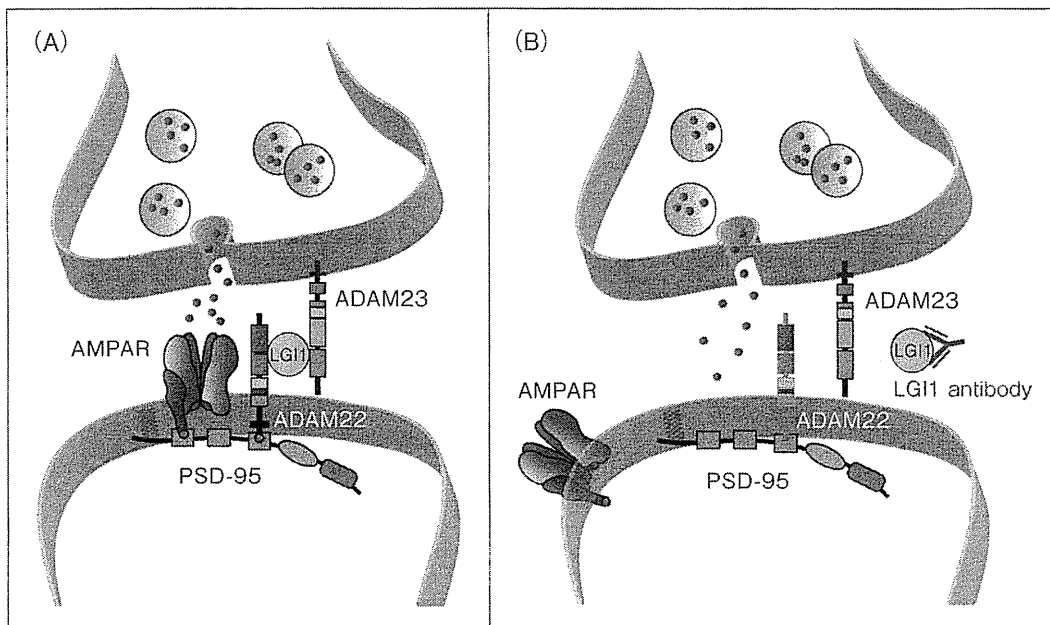


図 2 正常なシナプス(A)と自己抗体により障害を受けたシナプス(B)

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(A)。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MPA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(B)。(深田正紀博士提供)

と考えられているので, わ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。さきに述べたように, 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。

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(図2-A)。LGI-1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。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。

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¹⁷⁾。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¹⁸⁾。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

サイド
メモ

Faciobrachial dystonic
seizures(FBDS)

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が, 頻度は平均1日50回に及び, 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。

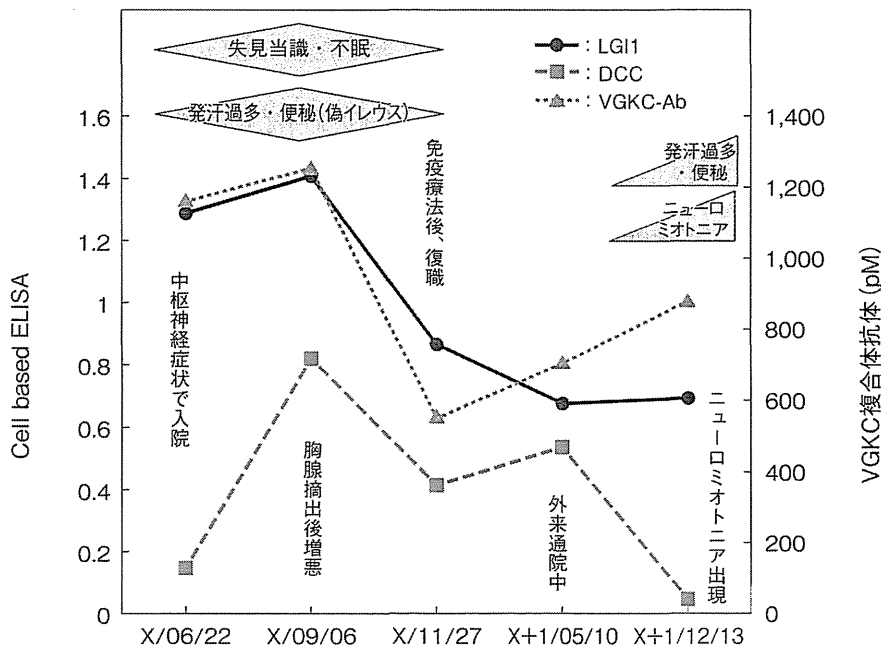


図 3 VGKC-LE寛解後にIsaacs症候群を発症した一例

52歳，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．VGKC複合体抗体が高値で，標的抗原は，LGI-1とDCCであった．胸腺摘出と免疫療法で症状は消失した．7ヵ月後，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．

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LGI1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2-B)．

おわりに

抗VGKC複合体抗体が関連するIsaacs症候群，Morvan症候群，辺縁系脳炎は同じスペクトラム上にあると考えられる．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Isaacs症候群様の症状で再発した症例を経験した^{19,20)}(図3)．この症例を全経過でとらえると，Morvan症候群と考えられる．あらたに開発したcell based ELISA法により，LGI-1，Caspr-2，DCCに対する自己抗体を定量した．全経過を通じて，抗Caspr-2抗体は陰性であった．Isaacs症候群様の

症状で再燃したとき，抗VGKC複合体抗体価は再上昇したにもかかわらず，病初期に上昇していた抗LGI-1抗体，抗DCC抗体は低下したままであった．このことはVGKCと複合体を形成する未知の分子に対する自己抗体の存在を示唆しており，興味深い．

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KAKEN(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：vgkckufm@yahoo.co.jp)．

文献

- 1) Lai M. et al. : *Lancet Neurol.* **9** : 776-785, 2010.
- 2) Irani S.R. et al. : *Brain*, **133** : 2734-2748, 2010.
- 3) 有村公良，渡邊 修 : *Brain and Nerve*, **62** : 401-

- 410, 2010.
- 4) Klein, C. J. et al. : *J.A.M.A. Neurol.*, **70** : 229-234, 2013.
 - 5) Liguori, R. et al. : *Brain*, **124** : 2417-2426, 2001.
 - 6) Irani, S. R. et al. : *Ann. Neurol.*, **72** : 241-255, 2012.
 - 7) Vincent, A. et al. : *Lancet Neurol.*, **10** : 759-772, 2011.
 - 8) Poliak, S. et al. : *Neuron*, **24** : 1037-1047, 1999.
 - 9) Sharma, S. and Sharma, P. : *Neurol. India*, **61** : 300-302, 2013.
 - 10) Vincent, A. and Irani, S. R. : *J. Thorac. Oncol.*, **50** : 5277-5280, 2010.
 - 11) Klein, C. J. et al. : *J.A.M.A. Neurol.*, **70** : 229-234, 2013.
 - 12) Irani, S. R. et al. : *Ann. Neurol.*, **76** : 168-184, 2014.
 - 13) Ong, E. et al. : *Eur. J. Neurol.*, **20** : e96-e97, 2013.
 - 14) Irani, S. R. et al. : *Ann. Neurol.*, **69** : 892-900, 2011.
 - 15) Lancaster, E. et al. : *Neurology*, **77** : 179-189, 2011.
 - 16) Butler, C. R. et al. : *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **85** : 387-391, 2014.
 - 17) Ohkawa, T. et al. : *J. Neurosci.*, **33** : 18161-18174, 2013.
 - 18) Ohkawa, T. et al. : *J. Neurosci.*, **34** : 8151-8163, 2014.
 - 19) Sekiguchi, Y. et al. : *J. Neurol. Sci.*, **269** : 176-179, 2008.
 - 20) Takahashi, H. et al. : *J. Neurol. Sci.*, **275** : 185-187, 2008.

* * *

