

症例報告

不眠と手指振戦を合併した抗 VGKC 抗体陽性辺縁系脳炎の 1 例

高堂 裕平 下畑 享良 徳永 純
河内 泉 田中 恵子 西澤 正豊

要旨：約 1 カ月前からの手指振戦と約 2 週間からの記憶障害を主訴に当科外来を受診した 65 歳男性例を報告した。記憶障害は約 1 カ月で軽快したが、検査入院後、ふたたび記憶障害が出現し、不眠も合併した。頭部 MRI 上、右側頭葉内側に T₂強調画像高信号域をみとめ、辺縁系脳炎と診断した。低 Na 血症をみとめ、髄液細胞増多がないことより、抗 VGKC 抗体陽性辺縁系脳炎をうたがひ、ステロイドパルス療法を施行した。低 Na 血症や振戦はすみやかに消失し、記憶障害や不眠も徐々に軽快した。後日、血清抗 VGKC 抗体陽性が判明し診断を確定した。抗 VGKC 抗体陽性辺縁系脳炎は自然軽快と再発がありうることを示す貴重な症例と考えられた。

(臨床神経, 48 : 338—342, 2008)

Key words : 辺縁系脳炎, 抗VGKC抗体, 不眠, 振戦, ステロイド

はじめに

2001 年, Buckley らは抗電位依存性カリウムチャンネル (VGKC) 抗体が陽性の辺縁系脳炎 2 症例を報告した¹⁾。これらの症例は、臨床的に記憶障害を主徴とすること、痙攣や低 Na 血症を合併することが報告され²⁾、さらに同様の症例が複数存在することも明らかにされた^{2)~5)}。辺縁系脳炎以外に抗 VGKC 抗体をみとめうる疾患としては、有痛性筋痙攣と myokymia, neuromyotonia, 発汗過多を特徴とする Isaacs 症候群がよく知られている⁶⁾。さらに Isaacs 症候群で特徴的とされる myokymia をともなわない cramp-fasciculation 症候群⁷⁾のほか、Isaacs 症候群の症状に不眠や幻覚といった中枢神経症状をともなう Morvan 症候群⁸⁾も知られており、これらは同一の臨床スペクトラム上にある疾患と考えられている⁹⁾。一方、抗 VGKC 抗体陽性辺縁系脳炎と上記疾患との関連については明らかにされていない。今回われわれは、記憶障害、異常行動に加え、顕著な不眠と手指振戦を呈した抗 VGKC 抗体陽性辺縁系脳炎の一例を経験した。抗 VGKC 抗体陽性疾患の臨床スペクトラムを考える上で重要な一例と考えられたため報告する。

症 例

症例：65 歳、男性。

主訴：記憶障害、不眠。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：類症なし。血族結婚なし。

職業：公務員。

現病歴：2006 年 3 月、突然「頭から血の気が引くような感じ」を自覚した。この自覚症状の頻度が徐々に増加したため近医を受診したが、神経学的異常は指摘されなかった。5 月に施行した頭部 MRI で中等度のびまん性脳萎縮を指摘された。6 月、抑うつ気分、両手指のふるえが出現したため、7 月上旬に当科外来を受診した。神経学的には両側手指に姿勢時振戦をみとめたが、その他、明らかな異常をみとめなかった。7 月中旬より近時記憶障害や意味不明の発言、さらに自分の意図しないところへ出かけてしまうなどの異常行動がみられた。8 月上旬より近時記憶障害の増悪に加え、不眠や夜間に興奮することが多くなった。しかし、中旬以降は近時記憶障害および不眠は自然に軽快した。8 月下旬に精査目的に当科に入院した。

現症：身長 165cm, 体重 53kg, 一般身体所見に異常をみとめなかった。神経学的所見では、意識は清明であり、脳神経領域に異常をみとめなかった。運動系では姿勢時および動作時に両側手指に約 3Hz の振戦をみとめた。無動や筋強剛はみとめなかった。感覚系、自律神経系にも明らかな異常はみとめず、neuromyotonia や myokymia, 発汗過多もみとめなかった。

高次脳機能検査：改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) では 28 点, ウェクスラー成人知能評価尺度・改訂版 (WAIS-R) では言語性 IQ 123, 動作性 IQ 123, 総 IQ 130 と知能低下をみとめなかった。ウェクスラー記憶評価尺度・改訂版 (WMS-R) では、視覚性記憶指数 99, 言語性記憶指数 87, 遅延記憶指数 122, 注意・集中度指数 83 と記憶に関するテストの一部に低下をみとめた。Stroop Test, 仮名ひろいテスト,

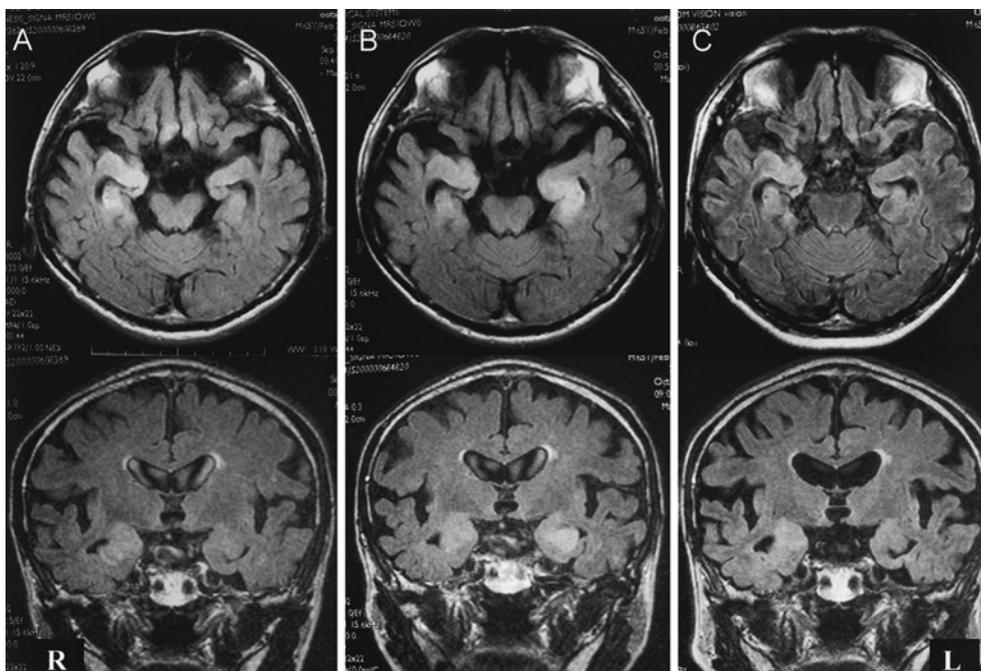


Fig. 1 Axial and coronal fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) brain MR images obtained on day 8 (A), day 33 (B), and day 110 (C) of admission (1.5T, TR = 9,000, TE = 119).

(A) Axial and coronal FLAIR images showing right medial temporal high-intensity signal.

(B) Axial and coronal FLAIR images showing bilateral medial temporal high-intensity signals, more pronounced on the left.

(C) Axial and coronal FLAIR images showing partial resolution of medial temporal signal abnormalities with mild bilateral hippocampal atrophy.

Trail Making Test はいずれも正常範囲内であり、明らかな前頭葉機能障害はみとめなかった。

検査所見：血算、および血液像は正常で、血液生化学では血清 Na が 126mEq/l と低値を示していた。低 Na 血症については、9 月上旬の血漿浸透圧 279mOsm (正常値：275~290 mOsm)、尿浸透圧 652mOsm (正常値：50~1,300mOsm)、ADH 1.6pg/ml (正常値：0.3~4.2pg/ml) であり、血漿浸透圧が正常で抗利尿ホルモン分泌異常症候群 (SIADH) の診断にはいたらなかった。9 月下旬の再検査でも、血漿浸透圧 284 mOsm、尿浸透圧 547mOsm と正常範囲であった。その他、肝機能、腎機能、耐糖能に異常をみとめなかった。腫瘍マーカーは検索したかぎり正常で、各種悪性腫瘍の検索でも異常所見をみとめなかった。抗神経抗体は抗 Yo 抗体、抗 Hu 抗体、抗 Ri 抗体、抗 CRMP-5 抗体、抗 Tr 抗体、抗 Ma-2 抗体、抗 amphiphysin 抗体のいずれも陰性であった。髄液 HSV-1、エンテロウイルス、HHV-6 のゲノム PCR も陰性であった。抗核抗体、抗 dsDNA 抗体、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体はすべて陰性であった。甲状腺機能も正常で、抗 TPO 抗体、抗サイログロブリン抗体も陰性であった。髄液検査では、初圧 90mmHg、O₂、細胞数 1/μl (単核球 100%)、蛋白 26mg/dl、糖 64mg/dl、Cl 112mEq/l、IgG index 0.66 と異常をみとめなかった。9 月上旬 (入院後第 8 日目) の頭部 MRI では、T₁強調画像で中等度のびまん性脳萎縮をみとめ、T₂強調画像 (T2WI) および

FLAIR 画像では、右側頭葉内側優位に高信号域をみとめた (Fig. 1-A)。脳波では、基礎活動は低振幅の β 波が主体で、α 波はほとんどみとめなかった。発作波の出現はみとめなかった。針筋電図検査では、上腕二頭筋、第一背側骨間筋、大腿直筋、前脛骨筋のいずれにおいても myokymic discharge や neuromyotonic discharge はみとめなかった。

入院後経過：9 月中旬から再度、近時記憶障害の増悪をみとめ、時間・場所・人に対する失見当識が顕著となった。遠隔記憶の障害や逆行性健忘は明らかではなかった。病室の壁に紙袋を貼り付けるなどの異常行動や興奮、夜間の不眠が顕著となり、家人を怒鳴りつけるなどの人格変化もみとめた。9 月下旬よりステロイドパルス療法 (ソル・メドロール 1g/日×3 日間) を実施し、後療法としてプレドニゾン内服 (50 mg/日；1mg/kg) をおこなった。ステロイドパルス療法開始後、手指振戦および低 Na 血症はすみやかに回復した。見当識障害に関しては、治療開始 6 日目より担当医を認識できるようになったが、近時記憶障害が残存していたため、1 回目のステロイドパルス療法の 1 週後から 2 回目のステロイドパルス療法を施行した。10 月上旬 (入院後第 33 日目) の頭部 MRI では、左側頭葉内側は腫脹し、T2WI、FLAIR 画像にて高信号を呈した (Fig. 1-B)。10 月中旬から 3 回目のステロイドパルス療法を施行し、その後、徐々に失見当識と記憶障害は改善した。10 月下旬より再度、不眠、焦燥感、易興奮性が出現し

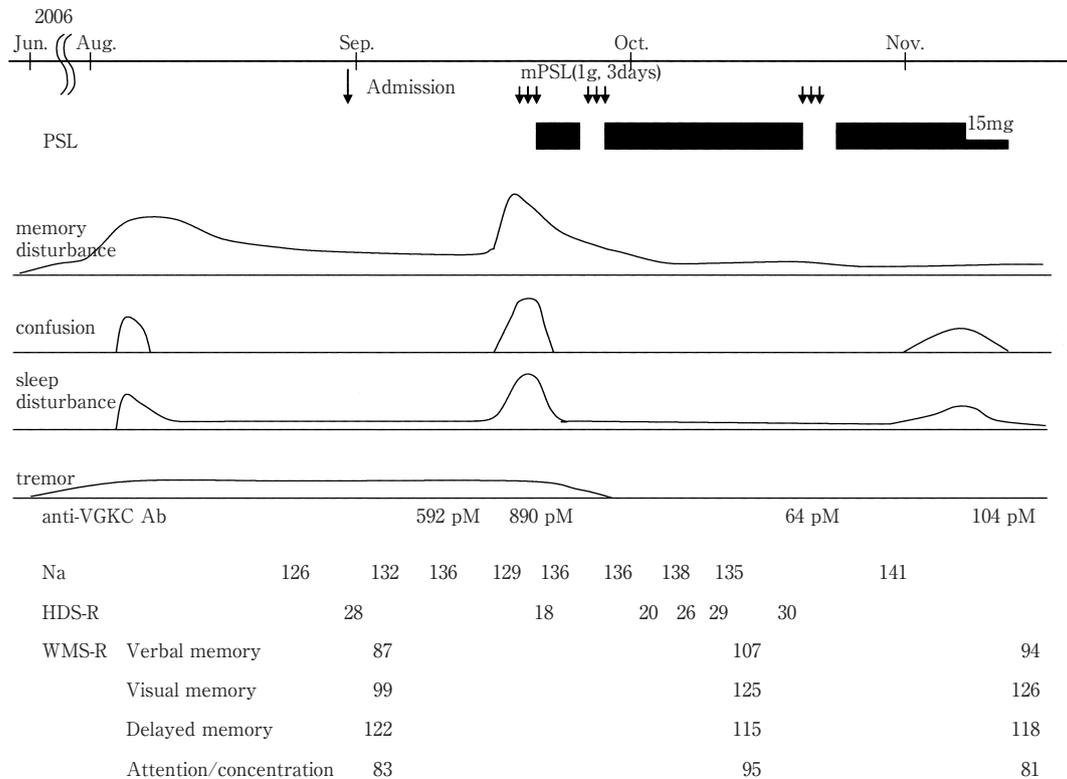


Fig. 2 Clinical course

PSL: Prednisolone, mPSL: methylprednisolone, HDS-R: Hasegawa Dementia Scale-Revised, WMS-R: Wechsler Memory Scale-Revised

たが、記憶障害の増悪はみとめず、ステロイド精神病の合併をうたがい、11月中旬よりプレドニゾロンを15mg/日まで漸減し、精神症状はすみやかに改善した。プレドニゾロンは15mg/日を継続した。12月中旬(入院後第110日目)の頭部MRIでは右側頭葉内側のT2WI, FLAIR画像高信号域は残存していたが、左側頭葉内側のT2WI, FLAIR画像高信号域はほぼ消失した(Fig. 1-C)。また、このときはじめて造影検査を施行しているが、異常造影所見をみとめなかった。日常生活に支障がなくなり12月下旬に退院した。退院後、入院時の血清で抗VGKC抗体が陽性であり、経過や治療により変動していたことが判明し(Fig. 2)、抗VGKC抗体陽性辺縁系脳炎と診断した。2007年9月上旬の時点でプレドニゾロン15mg/日を継続しているが、症状の再燃はなく、臨床的には改善しているものの、頭部MRI所見では前年の12月中旬とくらべ変化はなく、以前の所見が固定していた。

考 察

本例は臨床所見および頭部MRI所見から辺縁系脳炎と考えられた。傍腫瘍性症候群、ウイルス性髄膜炎、膠原病、橋本病は諸検査より否定的と考えられたこと、低Na血症をみとめたこと、髄液細胞増多をみとめないことから、抗VGKC抗体陽性辺縁系脳炎を第一にうたがった。既報²⁾にならいうステロイドパルス療法をおこない、症状の軽快をえた。治療後、抗

VGKC抗体が陽性であることが判明し、診断を確定した。

本例は抗VGKC抗体陽性辺縁系脳炎として、いくつかの興味深い臨床像を呈した。いずれの症状も近時記憶障害とともに増悪し、ステロイドパルス療法後に消失した。手指振戦については、抗VGKC抗体陽性辺縁系脳炎において合併したという文献上の記載はない。画像上も説明困難な症状ではあるが、気分の変調の出現と同時に始めて出現し、精神症状の改善とともに軽快したことから辺縁系脳炎にともなう症状と考えた。本例の手指振戦は、3Hzと低頻度であり中枢起源のものが推測される。しかし、手指振戦の経過が不眠や記憶障害とは若干ことになっている点より(Fig. 2)、これらの責任病巣がことなる可能性も検討する必要がある。また、抗VGKC抗体陽性辺縁系脳炎において、ミオクロヌスを合併した報告もあり²⁾、かつミオクロヌスはしばしば律動的にみえることから、今後、再燃時には表面筋電図もふくめた検討が重要である。

また、不眠はneuromyotonia、発汗過多、不眠、幻覚を主徴とするMorvan症候群⁸⁾の症状のひとつとして報告されている。本例は、抗VGKC抗体陽性疾患には、末梢のカリウムチャンネル機能異常を背景とするIssacs症候群、末梢病変と中枢病変が併存するMorvan症候群に加えて、中枢神経系の病態のみを呈する一群があることを示した。抗VGKC抗体陽性疾患の臨床スペクトラムを考える上で重要な症例と考えられた。

さらに近時記憶障害や不眠が、寛解と再発をみとめた点も

注目すべき特徴であった。これまでも再発をみとめた報告²⁾、自然寛解をみとめた報告¹⁾は少数ながら存在する。抗 VGKC 抗体陽性辺縁系脳炎は、再発・寛解という経過をとりうることを認識し、すみやかな診断、治療をおこなう必要がある。

一方、本例では記憶障害出現時に低 Na 血症を呈していた。文献上、抗 VGKC 抗体陽性辺縁系脳炎における低 Na 血症の合併の報告は、24 例中 12 例で確認されており¹⁾²⁾⁵⁾¹⁰⁾、低 Na 血症の原因としては SIADH が関与しているとの報告が多い²⁾。本例では、9 月上旬と下旬の 2 度にわたり血漿浸透圧を測定しているが、いずれも正常範囲であった。本例の低 Na 血症はステロイド療法により改善していることより、辺縁系脳炎にともなった症状と考えたが、SIADH の関与については不明である。抗 VGKC 抗体陽性辺縁系脳炎における低 Na 血症については、今後も症例の蓄積により病態を検討する必要があると考えられた。

頭部 MRI 所見では 2006 年 5 月に中等度のびまん性脳萎縮をみとめた。抗 VGKC 抗体陽性辺縁系脳炎の 10 例中 2 例に進行にともなう脳萎縮をみとめたという報告²⁾もあるが、本例の発症初期からみとめられた脳萎縮は、脳炎の発症以前から存在していたものとする。今後さらに脳萎縮が進行するかどうかについては、慎重な経過観察が必要である。造影検査については、急性期には施行できておらず、2006 年 12 月の時点で施行しているが、異常造影所見をみとめなかった。今後、急性期の造影検査での確認が必要であるが、検索しえたかぎり異常造影所見をみとめた報告はみとめなかった。

最後に、本疾患に対する治療について考察したい。Vincent らは免疫グロブリン大量療法や血漿交換療法が有効であることを報告している²⁾。さらに、免疫グロブリン大量療法、または血漿交換療法のどちらか、もしくは両者に、経口ステロイド剤を併用している症例と、併用していない症例の経過についても比較し、ステロイド剤を併用した症例では治療効果が大きかったことを報告している²⁾。また、本例と同様にステロイド剤のみで治療をおこない、良好な転帰をえている報告もあり³⁾、抗 VGKC 抗体陽性辺縁系脳炎における、ステロイド剤による治療は有用であると考えた。現時点では治療法に関して一定の見解はえられていないが、われわれは本例のようにステロイド剤にて治療を開始し、治療効果が不十分なばあいは、免疫グロブリン大量療法、もしくは血漿交換を併用するという方法も選択肢の一つとして検討してよいものと考えてい

る。

謝辞：抗 VGKC 抗体を測定していただいた鹿児島大学 渡邊修先生、有村公良先生、長崎大学 本村政勝先生、白石裕一先生に深謝申し上げます。

文 献

- 1) Buckley C, Oger J, Clover L, et al: Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2001; 50: 73—78
- 2) Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al: Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004; 127: 701—712
- 3) Thieben MJ, Lennon VA, Boeve BF, et al: Potentially reversible autoimmune limbic encephalitis with neuronal potassium channel antibody. *Neurology* 2004; 62: 1177—1182
- 4) Schott JM, Harkness K, Barnes J, et al: Amnesia, cerebral atrophy, and autoimmunity. *Lancet* 2003; 361: 1266
- 5) Pozo-Rosich P, Clover L, Saiz A, et al: Voltage-gated potassium channel antibodies in limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2003; 54: 530—533
- 6) Arimura K, Sonoda Y, Watanabe O, et al: Isaacs' syndrome as a potassium channelopathy of the nerve. *Muscle Nerve* 2002; Suppl 11 : 55—58
- 7) Hart IK, Maddison P, Newsom-Davis J, et al: Phenotypic variants of autoimmune peripheral nerve hyperexcitability. *Brain* 2002; 125: 1887—1895
- 8) Liguori R, Vincent A, Clover L, et al: Morvan's syndrome: peripheral and central nervous system and cardiac involvement with antibodies to voltage-gated potassium channels. *Brain* 2001; 124: 2417—2426
- 9) 渡邊 修, 有村公良 : Isaacs 症候群の病因. *神経内科* 2006 ; 64 : 341—345
- 10) Ohshita T, Kawakami H, Maruyama H, et al: Voltage-gated potassium channel antibodies associated limbic encephalitis in a patient with invasive thymoma. *J Neurosci* 2006; 250: 167—169

Abstract**A patient with limbic encephalitis associated with anti-voltage-gated potassium channel antibodies who presented with insomnia and hand tremor**

Yuhei Takado, M.D., Takayoshi Shimohata, M.D., Jun Tokunaga, M.D.,
Izumi Kawachi, M.D., Keiko Tanaka, M.D. and Masatoyo Nishizawa, M.D.
Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University

A 65-year-old man presented with bilateral postural hand tremor (3 Hz) followed by memory impairment, which improved spontaneously after admission to our hospital. Two weeks after admission, he had another bout of memory impairment and complained of insomnia. Brain magnetic resonance imaging (MRI) showed a signal intensity change in the medial part of the right temporal lobe, which suggested limbic encephalitis (LE). Serum hyponatremia and absence of cerebrospinal fluid pleocytosis suggested the possibility of anti-voltage-gated potassium channel (VGKC) antibody-associated LE. Serum hyponatremia and hand tremor showed immediate improvement after steroid pulse therapy, and memory impairment and insomnia showed gradual improvement. Brain MRI on day 110 of admission showed partial resolution of medial temporal signal abnormalities with mild bilateral hippocampal atrophy. Serological tests confirmed the clinical diagnosis of anti-VGKC antibody-associated LE. This report may expand the phenotypic profile of anti-VGKC antibody-associated LE, which is characterized by remission and relapse of disease course, insomnia, and hand tremor.

(Clin Neurol, 48: 338—342, 2008)

Key words: limbic encephalitis, anti VGKC-antibody, insomnia, tremor, steroids
