

症例報告



Faciobrachial dystonic seizure で初発したくすぶり型の 抗 leucine-rich glioma-inactivated 1 (LGI1) 抗体陽性辺縁系脳炎の 1 例

中奥由里子¹⁾ 眞木 崇州¹⁾ 金澤 恭子¹⁾ 松本 理器¹⁾
福山 秀直²⁾ 高橋 良輔¹⁾ 池田 昭夫^{1)*}

要旨：症例は 59 歳女性である。右きき、8 ヶ月前より顔面・右上肢のジストニー発作、口部自動症からなる数秒間の部分発作が出現した。頻度が増加し、性格変化と近時記憶障害をともなった。頭部 MRI は左扁桃体から左海馬の FLAIR 高信号域を示した。同部位と両側基底核は FDG-PET で糖代謝亢進を示した。全身検索で悪性腫瘍はなかった。血清・髄液の抗 leucine-rich glioma-inactivated 1 (LGI1) 抗体陽性で、faciobrachial dystonic seizure をともなう抗 LGI1 抗体陽性辺縁系脳炎と診断した。カルバマゼピンで発作は抑制され、さらにステロイド療法で、画像所見、記憶障害は改善した。

(臨床神経 2013;53:706-711)

Key words : faciobrachial dystonic seizure, 辺縁系脳炎, 抗 LGI1 抗体, 抗 VGKC 複合体抗体

はじめに

辺縁系脳炎の原因は多様であるが、近年、新規自己抗体が相次いで発見され、自己抗体介在性辺縁系脳炎の疾患概念が確立されつつある。また、慢性難治性の経過をとるてんかん症候群の中に自己免疫機序が関与する病態が指摘されている。抗電位依存性カリウムチャンネル (voltage-gated potassium channel; VGKC) 抗体陽性例では、辺縁系脳炎、難治性てんかん、Isaacs 症候群、Morvan 症候群など多彩な臨床徴候がみられるが、これらの疾患には免疫療法が有効であることが多い。また、抗 VGKC 抗体陽性辺縁系脳炎の大部分は、真の標的抗原が VGKC 複合体に結合する leucine-rich glioma-inactivated 1 (LGI1) であることが明らかにされた¹⁾²⁾。今回、われわれは faciobrachial dystonic seizure (FBDS) で初発し、その後くすぶり型の経過で性格変化、記憶力低下 (近時記憶障害) が遷延した抗 LGI1 抗体陽性辺縁系脳炎を経験した。その報告はきわめて少ない³⁾⁴⁾。さらに本例では特徴的な発作型から本疾患を当初からうたがいがい、免疫療法により良好な経過をえたので報告する。なお、くすぶり型の名称

は、著者らがすでに同様の免疫介在性機序で一見てんかん症候群と判断されるような病態研究を、UMIN 試験 ID : UMIN000006800、試験名 : てんかん原性におけるくすぶり型の自己免疫性炎症性機序の役割に関する研究、として登録して (http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm)、くすぶり型の用語を本症例報告でも使用した。

症 例

患者：59 歳、右きき、女性

主訴：右上肢の不随意運動

既往歴：特記すべき事なし。周産期・発達異常なし。

家族歴：特記すべき事なし。

現病歴：2011 年 4 月より右上肢が 1~3 秒間固く動かず、物を落とすことが出現した。7 月より頻度が 10 回/日まで増加し、右上肢が固まった後、両上肢に鳥肌がひろがり、口部自動症をともなう 4~8 秒の部分発作も出現した。発作は主に日中に生じ、全身けいれんにいたることはなかった。前兆はなかった。家人が易怒性、粘着性などの性格変化に気がついた。バルプロ酸、レベチラセタム、トピラマートの内服は

*Corresponding author: 京都大学大学院医学研究科臨床神経学 [〒 606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54]

¹⁾ 京都大学大学院医学研究科臨床神経学

²⁾ 京都大学大学院医学研究科附属脳機能総合研究センター
(受付日：2012 年 11 月 20 日)



Supplementary material for this article is available in our online journal.
Official Website http://www.neurology-jp.org/Journal/index_e.html
J-STAGE <https://www.jstage.jst.go.jp/browse/clinicalneurol>

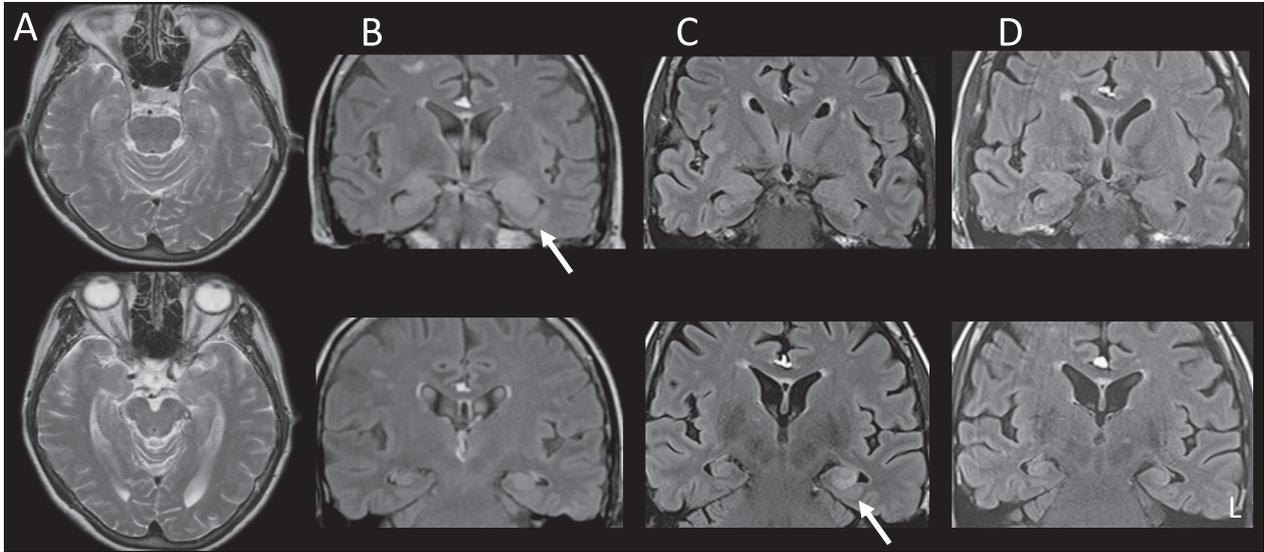


Fig. 1 Sequential brain MRIs.

A: T₂-weighted images showed no abnormality in July 2011 when the patient initially showed seizures. B: Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) images showed high intensity and enlarged left amygdala (arrow) in November 2011. C: The high intensity area extended from the left amygdala to the left hippocampus (arrow) in December 2011. D: Methylprednisolone pulse therapy improved the abnormal high intensity areas in January 2012.

無効で発作が20~30回/日まで増加し、性格変化も緩徐進行し、12月上旬には発作時に右下肢も固まることがみられた。12月中旬に当院を紹介受診し、精査加療を目的に入院した。

入院時現症：体温36.7℃，脈拍87回/分，血圧124/72 mmHg。その他一般身体所見に異常なし。

神経学的所見：改訂長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)26/30点(遅延再生-3, 物品記録-1)，mini-mental state examination (MMSE)27/30点(場所の見当識-1, 遅延再生-2)，ウェクスラー記憶評価尺度・改訂版(WMS-R)：言語性記憶98, 視覚性記憶101, 一般的記憶99, 注意集中91, 遅延再生68といずれも遅延再生において低下をみとめた。脳神経、運動系、感覚系、反射系、協調運動に異常なかった。

検査所見：血液検査ではNaが135 mEq/lと軽度の低値以外には、抗核抗体、PR3-ANCA, MPO-ANCA, 抗SS-A/B抗体, 抗TG抗体・抗TPO抗体, 抗GAD抗体などの各種自己抗体, ウイルス抗体, 腫瘍マーカーは陰性であった。脳脊髄液検査では初圧は9 cmH₂O, 細胞数1/μl, 蛋白38 mg/dl, 糖54 mg/dl, IgG index 0.49と正常であった。頭部MRIは2011年7月の時点では正常であったが、その4ヵ月後に左扁桃体は明瞭に腫脹とFLAIR画像で高信号域を示し、1ヵ月後には左海馬に広がったが、造影効果はなかった(Fig. 1)。FDG-PETでは同部位と両側基底核における局所糖代謝亢進(Fig. 2)をみとめた。またPET-CTをふくむ全身検索では悪性腫瘍を示唆する所見はなかった。長時間ビデオ脳波モニタリングにて23回/日の発作を記録した。発作は4~8秒ほどの右上肢のジストニア様のこわばりを呈し、不規則なミオクローヌス様

の震えも混在した。ときに両上肢の鳥肌や口部自動症をとともなった。臨床発作のうち6回で左前側頭部に律動性デルタ活動, 2回で同部位での反復性鋭波からなる発作時脳波変化をみとめた(Fig. 3, Supplemental Video)。発作間欠期には、左右前側頭部に独立して間欠性不規則徐波をみとめた。発作の最中に与えたtest wordを記録しているばあいとそうでないばあいがあり、意識減損はないかあっても軽度と判断された。

入院後経過：本例の発作は単純および一部複雑部分発作と診断でき、カルバマゼピン200 mg/日開始後、発作はほぼ完全に抑制された。数秒の常同的なジストニア肢位を主徴とする部分発作が3ヵ月先行し、遷延する性格変化、また近時記憶障害(遅延再生の低下)をとともなったことから、くすぶり型の自己免疫性辺縁系脳炎、とくに抗LGI1抗体陽性辺縁系脳炎をうたがいが、メチルプレドニゾロン(1,000 mg/日, 3日間点滴静注)によるステロイドパルス療法を1週間ごとに2クール施行し、後療法としてプレドニゾロン40 mg/日内服から漸減した。その後の頭部MRIにて左扁桃体・海馬のFLAIR画像高信号は改善し、同部位のFDG-PETでの糖代謝亢進もほぼ消失した(Fig. 1, 2)。WMS-Rの遅延再生は93点, MMSEは29点と改善し、家人が性格変化の改善を認識できた。退院1年後にはレベチラセタム1,000 mg/日, カルバマゼピン200 mg/日を継続, プレドニゾロン2.5 mg/日まで漸減し、発作は再発することなく経過した。なお、同時に検索した血清・髄液中抗LGI1抗体(cell-based assay⁵⁾), 抗VGKC複合体抗体(radioimmunoassay⁵⁾)が陽性であった。抗N-methyl-D-aspartate (NMDA)受容体抗体(cell-based assay⁵⁾), 抗Caspr2抗体(cell-based assay⁵⁾)は陰性であった。

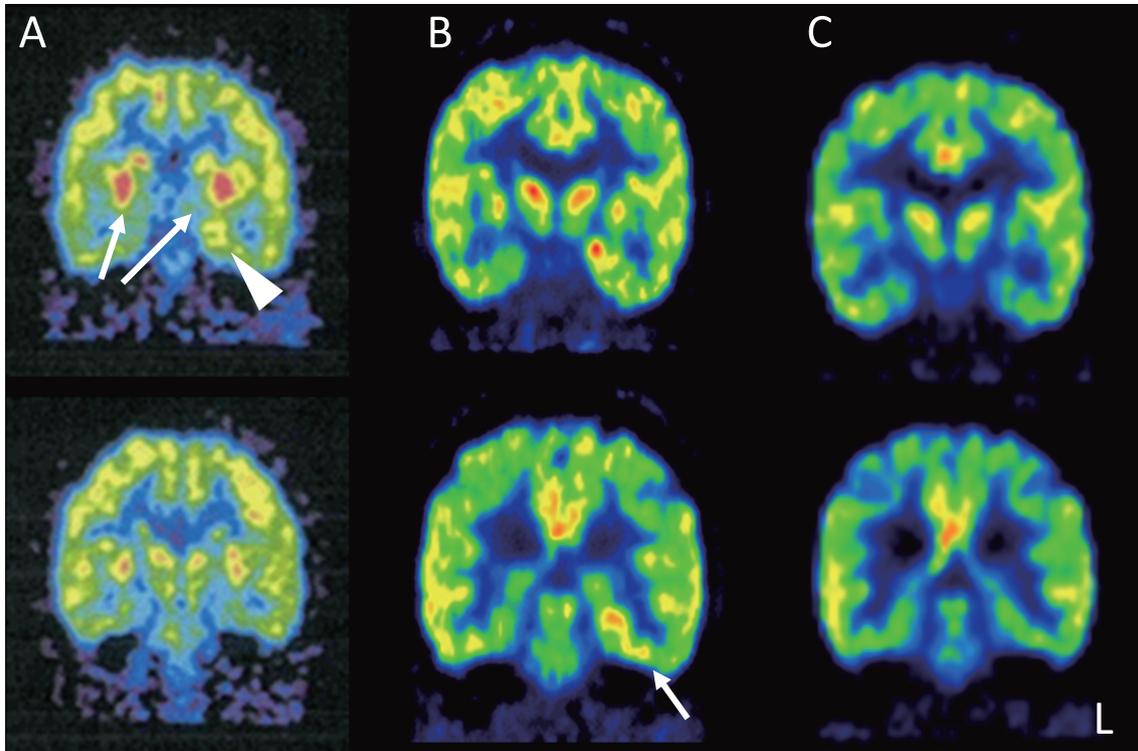


Fig. 2 Sequential change of interictal fluoro-deoxy-glucose-positron emission tomography (FDG-PET). A: Coronal FDG-PET showed hypermetabolism in the bilateral basal ganglia (arrow) and the left amygdala (arrowhead) in November 2011. B: The hypermetabolic areas in the left amygdala extended to the left hippocampus (arrow) in December 2011. C: After methylprednisolone pulse therapy, all the abnormal hypermetabolic areas in the previous image almost became normal in January 2012.

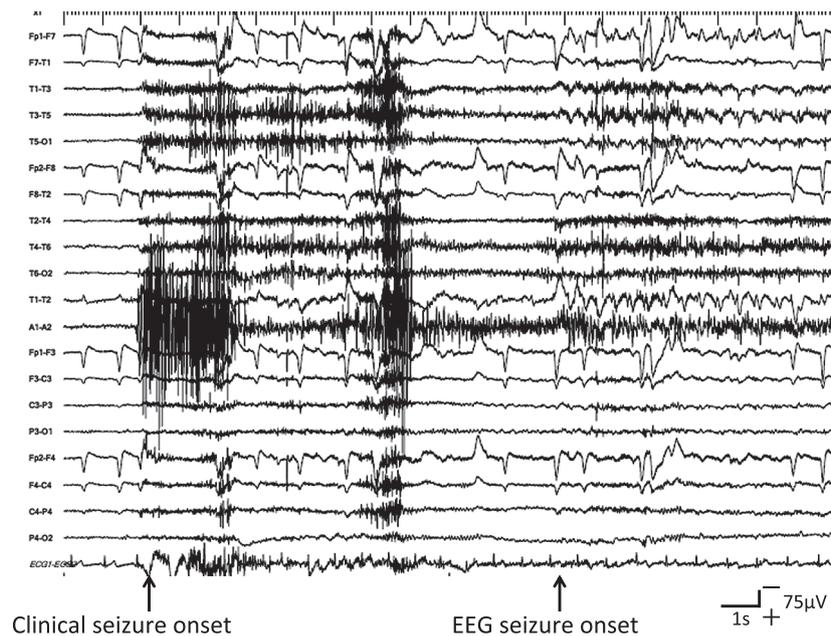


Fig. 3 Ictal electroencephalograms (EEGs) HFF 60 Hz, TC 0.1 sec. The EEG showed regional ictal EEG pattern (1.5 Hz) in the left fronto-temporal area after 6–8 sec from the clinical onset of FBDS. Similar positive ictal EEG was seen 8 times out of 23 times in one day prolonged video-EEG monitoring.

考 察

本例は臨床経過、脳波・画像所見から、慢性に経過した(=くすぶり型)辺縁系脳炎と、それにとまなう左側頭葉由来の部分発作と診断した。頭部MRIにてFLAIR高信号域が経時的に左扁桃から左海馬に拡大し腫瘍は否定的であった。辺縁系脳炎のうち、ヘルペスなどの感染症や全身性自己免疫疾患は、臨床経過と血液・髄液検査より否定的であり、自己抗体介在性の辺縁系脳炎と考えられた。中でも、抗LGI1抗体陽性辺縁系脳炎に特異的とされる発作型であるFBDS⁶⁾を示したことから、本病態を第一にうたがいが、ステロイド療法が奏効した。

1980年代以降、抗Hu抗体などの細胞内抗原に対する自己抗体が発見され辺縁系脳炎の発症に関与することが明らかになったが、治療効果は限定的であった⁷⁾。その後、本世紀にかけて、VGKC複合体、NMDA受容体、alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA)受容体、gamma-aminobutyric acid (GABA) type B受容体など神経細胞膜抗原に対する自己抗体が介在する辺縁系脳炎が報告された⁵⁾。後者は抗体が細胞表面の抗原に作用する液性免疫介在性の脳炎であり、免疫療法が奏功し、前者の古典的傍腫瘍性辺縁系脳炎とは対照的である⁵⁾⁸⁾。

1997年に抗VGKC抗体が同定⁹⁾されて以降、抗VGKC抗体陽性例は末梢神経系から中枢神経系まで多彩な臨床像を呈していた。2010年に抗VGKC抗体陽性患者の血清中IgGの大半がVGKCそのものではなく、VGKC複合体の構成要素であるLGI1、Caspr2を標的抗原として認識することが報告された¹⁾²⁾。主に抗LGI1抗体は辺縁系脳炎に関与することが明らかにされた¹⁾²⁾⁸⁾。

LGI1はシナプス前膜から分泌される糖蛋白であり、シナプス間隙でa disintegrin and metalloproteinase (ADAM) 22およびADAM23と結合し、VGKCとAMPA受容体を介したシナプス伝達を精巧に制御する。LGI1欠損マウスでは、抑制性ニューロンのAMPA受容体機能低下やグルタミン酸放出増加がおこりてんかん閾値の低下やシナプスにおける興奮性亢進に寄与する¹⁰⁾¹¹⁾。LGI1欠損マウスは重度のてんかん発作により生後3週頃までに死にいたる¹¹⁾。

抗LGI1抗体陽性患者の血清IgGを海馬組織スライス標本に添加すると、シナプスでのVGKC機能の低下とCA3錐体細胞の興奮性亢進がみられ、てんかん性活動が記録される¹²⁾。以上のこととLGI1はとくに海馬と新皮質に多く発現していることなどから、免疫介在性にLGI1機能が抑制されることにより興奮性が亢進し、てんかんや辺縁系脳炎が発症する機序を推測した²⁾。LGI1遺伝子変異は一方、常染色体優性外側側頭葉てんかんの原因となる¹³⁾¹⁴⁾が、抗LGI1抗体陽性辺縁系脳炎とは表現型はことなりその病態は未だ詳細は解明されていない。

抗LGI1抗体陽性辺縁系脳炎では、けいれん発作を高率(82~92%)に合併する¹⁾²⁾¹⁵⁾。抗LGI1抗体陽性辺縁系脳炎患者のうち23%でFBDSが辺縁系脳炎に先行した¹⁾⁶⁾。FBDS

の特徴は、非常に短くて(3秒以内)頻回な(1日50回)常同的なジストニー発作とされ、本例の発作症候はきわめて典型的であった。顔面と同期して同側上肢に生じることが大半であるが、体幹や下肢におよぶこともある。FBDSから辺縁系脳炎にいたった24例中全例が抗VGKC複合体抗体陽性で22例が抗LGI1抗体陽性と報告され、FBDSが抗LGI1抗体に比較的特異的な発作型である可能性が示唆されるが、その当否については今後の症例の蓄積と検討が必要である⁶⁾。

さらに発作型に関しては、FBDSの他に、'stereotyped, brief, and very frequent episodes'¹⁶⁾、'twitches'¹⁷⁾、'tonic seizure'¹⁸⁾、'tonic-myoclonic seizure'²⁾⁸⁾としても報告されている。本例でも病歴上は固まって動かないジストニーであったが、ビデオ脳波モニターでの記録ではミオクローヌス様の速い不規則な震えが観察された。抗LGI1抗体陽性患者の29~40%がミオクローヌス様の不随意運動を示すとも報告されており²⁾⁸⁾¹⁹⁾、本症例の不随意運動はこれに合致すると考えられた。

鑑別としては、非てんかん性心因性発作、運動異常症との異同が問題となる³⁾。発作時の脳波において29例中22例では異常がみられなかった報告もある⁶⁾。しかし本例では長時間脳波モニタリングを施行することで、23回の発作中8回で明らかな発作時脳波変化を記録しえたことから、てんかん発作と診断できた。

FBDSの症候の責任領域については、正確には同定されていない。側頭葉てんかんにおいてジストニー肢位をとまなうばあい、側方性診断に有用であり、SPECTまたはFDG-PETにおいて症状と対側の基底核で異常を示すことが報告されている^{20)~22)}。Iraniらの報告でもFBDSを呈した辺縁系脳炎のうちFDG-PETを施行した8例中5例で基底核に異常(4例で代謝亢進、1例で代謝低下)がみられた⁶⁾。本症例でも両側基底核においてFDG-PETで代謝亢進をみとめており、関連が考えられた。

FBDSは抗LGI1抗体陽性辺縁系脳炎の発症に数ヵ月先行し、発症時は画像の異常がみられないことがある⁶⁾。治療しなければ、FBDSの頻度が増加し、記憶障害や易怒性などの精神症状が出現し辺縁系脳炎に進行し、MRIでは側頭葉内側にT₂強調画像で高信号がみられることが多い。FBDSから辺縁系脳炎発症までは中間値で36日であるが、-150~730日と幅があり、本邦では多彩な精神症状がFBDSに先行した報告がある⁴⁾。また本例のように数ヵ月の慢性経過をとるくすぶり型も存在する。

治療に関しては、抗てんかん薬が有効であったのはFBDS 29例中4例のみであり、41%で皮疹の副作用をみとめた⁶⁾。一方、ステロイドパルス療法、血漿交換、免疫グロブリン大量療法などの免疫療法は90%で有効であった⁶⁾。辺縁系脳炎発症前に免疫療法を開始した3例は全例辺縁系脳炎への移行はみられなかった。本例ではカルバマゼピンにてFBDSの消失をみとめ、ステロイドによる免疫療法を追加することで再発なく経過した。

本症例は明らかな脳炎症状に乏しく、FBDSで初発した症例である。本疾患は脳MRI、発作時脳波で異常がみられな

いことも多いが, FBDS は抗 LGI1 抗体陽性辺縁系脳炎に先行しうる特徴的な部分発作であることを考慮し, 辺縁系脳炎にいたる前に積極的に本疾患を考慮し診断し, 早期に治療をおこなうことで後遺症を避けることが肝要である。

本報告の要旨は, 第 96 回日本神経学会近畿地方会で発表し, 会長推薦演題に選ばれた。

謝辞: 本症例をご紹介いただいた森山記念病院の堀智勝先生, 発症時の画像をご提供いただいた東京都健康長寿医療センター研究所の石井賢二先生, 各種自己免疫抗体 (抗 LGI1 抗体, 抗 VGKC 複合体抗体, 抗 NMDA 受容体抗体, 抗 Caspr2 抗体) を測定いただいた Oxford 大学の Angela Vincent 先生, 当施設退院後の転院先での現在の状況をご提供いただいた国立精神・神経医療研究センターの渡辺雅子先生に深謝いたします。

※本論文に関連し, 開示すべき COI 状態にある企業, 組織, 団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Irani SR, Alexander S, Waters 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* 2010;133:2734-2748.
- 2) Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, et al. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol* 2010;9:776-785.
- 3) Striano P, Belcastro V, Striano S, et al. Tonic seizures: a diagnostic clue of anti-LGI1 encephalitis? *Neurology* 2011;77:2141-2143.
- 4) 村田佳子, 渡邊 修, 谷口 豪ら. Faciobrachial dystonic seizures を呈した抗電位依存性カリウムチャンネル複合体 (LGI-1) 抗体関連辺縁系脳炎の 1 例. *てんかん研究* 2012;30:43-50.
- 5) Vincent A, Bien CG, Irani SR, et al. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. *Lancet Neurol* 2011;10:759-772.
- 6) Irani SR, Michell AW, Lang B, et al. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2011;69:892-900.
- 7) Voltz R. Pananeoplastic neurological syndromes: an update on diagnosis, pathogenesis, and therapy. *Lancet Neurol* 2002;1:294-305.
- 8) Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Dalmau J. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. *Neurology* 2011;77:179-189.
- 9) Hart IK, Waters C, Vincent A, et al. Autoantibodies detected to expressed K+ channels are implicated in neuromyotonia. *Ann Neurol* 1997;41:238-246.
- 10) Fukata Y, Lovero KL, Iwanaga T, et al. Disruption of LGI1-linked synaptic complex causes abnormal synaptic transmission and epilepsy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:3799-3804.
- 11) Yu YE, Wen L, Silva J, et al. Lgi1 null mutant mice exhibit myoclonic seizures and CA1 neuronal hyperexcitability. *Hum Mol Genet* 2010;19:1702-1711.
- 12) Lalic T, Pettingill P, Vincent A, et al. Human limbic encephalitis serum enhances hippocampal mossy fiber-CA3 pyramidal cell synaptic transmission. *Epilepsia* 2011;52:121-131.
- 13) Gu W, Brodtkorb E, Steinlein OK. LGI1 is mutated in familial temporal lobe epilepsy characterized by aphasic seizures. *Ann Neurol* 2002;52:364-367.
- 14) Kalachikov S, Evgrafov O, Ross B, et al. Mutations in LGI1 cause autosomal-dominant partial epilepsy with auditory features. *Nat Genet* 2002;30:335-341.
- 15) 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.
- 16) Irani SR, Buckley C, Vincent A, et al. Immunotherapy-responsive seizure-like episodes with potassium channel antibodies. *Neurology* 2008;71:1647-1648.
- 17) Barajas RF, Collins DE, Cha S, et al. Adult-onset drug-refractory seizure disorder associated with antivoltage-gated potassium-channel antibody. *Epilepsia* 2010;51:473-477.
- 18) Andrade DM, Tai P, Dalmau J, et al. Tonic seizures: a diagnostic clue of anti-LGI1 encephalitis? *Neurology* 2011;76:1355-1357.
- 19) Tan KM, Lennon VA, Klein CJ, et al. Clinical spectrum of voltage-gated potassium channel autoimmunity. *Neurology* 2008;70:1883-1890.
- 20) Dupont S, Semah F, Baulac M, et al. The underlying pathophysiology of ictal dystonia in temporal lobe epilepsy: an FDG-PET study. *Neurology* 1998;51:1289-1292.
- 21) Mizobuchi M, Matsuda K, Inoue Y, et al. Dystonic posturing associated with putaminal hyperperfusion depicted on subtraction SPECT. *Epilepsia* 2004;45:948-953.
- 22) Rusu V, Chassoux F, Landré E, et al. Dystonic posturing in seizures of mesial temporal origin: electroclinical and metabolic patterns. *Neurology* 2005;65:1612-1619.

Abstract**A case of smoldering anti-leucine-rich glioma-inactivated 1 (LGI1) antibody-associated limbic encephalitis with faciobrachial dystonic seizure**

Yuriko Nakaoku, M.D.¹⁾, Takakuni Maki, M.D., Ph.D.¹⁾, Kyoko Kanazawa, M.D.¹⁾, Riki Matsumoto, M.D., Ph.D.¹⁾, Hidenao Fukuyama, MD., Ph.D.²⁾, Ryosuke Takahashi, M.D., Ph.D.¹⁾ and Akio Ikeda, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine

²⁾Department of Brain Functional Imaging, Human Brain Research Center, Kyoto University Graduate School of Medicine

We report a 59-year-old right-handed woman with smoldering leucine-rich glioma-inactivated 1 (LGI1) antibody-associated limbic encephalitis (LE) following faciobrachial dystonic seizures. During 8 months before her admission, she developed partial seizures manifesting very brief and very frequent dystonia in her right hand sometimes with oral automatism and loss of awareness. In addition, she showed psychiatric disturbances such as emotionally labile condition and personality changes. On admission, neuropsychological examination revealed short-term memory impairment. During electroencephalography (EEG) monitoring, ictal EEG showed rhythmic delta waves and interictal EEG showed intermittent irregular slow waves at the bilateral frontotemporal area. Brain MRI demonstrated high T₂/FLAIR signal changes in the left amygdala expanding into the left hippocampus. FDG-PET showed hypermetabolism in the left amygdala, hippocampus and the bilateral basal ganglia. Cerebrospinal fluid analysis was unremarkable. There were no signs of malignant tumor detected on systemic examination. LGI1 antibody was positive in the serum and the cerebrospinal fluid and the clinical diagnosis of LGI1 antibody-associated LE was confirmed. Her symptoms and the abnormalities in the brain MRI/FDG-PET showed immediate improvement after anti-epileptic and steroid therapy.

(Clin Neurol 2013;53:706-711)

Key words: faciobrachial dystonic seizure, limbic encephalitis, leucine-rich glioma-inactivated 1, anti-voltage-gated potassium channel complex antibody
