症例報告

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

佐藤　晶[1)]*　酒井　直子[1)3)]　新保　淳輔[1)]　橋立　英樹[2)]
五十嵐修一[1)]　柿田　明美[5)]　山崎　元義[1)4)]

要旨：症例は初診時 55 歳男性である．筋痙攣，線維束性収縮が著明で体幹・呼吸筋の筋力低下が進行し筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis; ALS）をうたがったが上位運動ニューロン徴候は軽度であった．抗 voltage gated potassium channel（VGKC）複合体抗体高値，神経伝導検査で反復放電をみとめ，cramp-fasciculation 症候群などの VGKC 関連疾患を想定し免疫グロブリン療法，ステロイドパルス療法（methylprednisolone; mPSL），二重膜濾過血漿交換（double filtration plasmapheresis; DFPP），免疫抑制剤を試みた．mPSL は線維束性収縮に，DFPP は筋痙攣に一時的に有効であったが筋力低下は進行し発症 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 と診断した．本例の筋痙攣と線維束性収縮と本抗体の関連を考察した．

（臨床神経 2014;54:32-37）
Key words：筋萎縮性側策硬化症（ALS），抗 VGKC 複合体抗体，線維束性収縮，筋痙攣，剖検

はじめに

筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis; ALS）において線維束性収縮は特徴的な所見のひとつであり，筋痙攣を呈することも少なくない．一方で，cramp-fasciculation 症候群（cramp-fasciculation symdrome; CFS）は，筋痙攣と線維束性収縮を主症状とする良性疾患であり，抗 voltage gated potassium channel（VGKC）複合体抗体陽性疾患のスペクトラムに入る免疫性神経疾患である．本報告では，筋痙攣と線維束性収縮を呈し抗 VGKC 複合体抗体が著明高値であったものの治療抵抗性の筋力低下のため呼吸不全で死亡した男性例の経過と剖検所見を提示し考察する．

症　例

患者：入院時 55 歳男性，右手利き
主訴：筋痙攣で右手が使いづらい，筋がピクピクする，体幹の筋力低下
既往歴：特記すべきことなし．
家族歴：特記すべきことなし．
生活歴：飲酒は 3 日でウイスキーボトル 1 本，タバコは 10 数本 / 日．
現病歴：2008 年夏から腹筋・背筋の筋力低下を自覚，右手の筋痙攣と使いづらさが出現し，体重が減少傾向となったため 2009 年 4 月当科外来を初診し，症状が進行性であるため 9 月に入院した．
入院時現症：身長 175 cm，体重 55.5 kg，BMI 18.1 とるいそうをみとめたが，血圧正常，胸部・腹部に異常所見をみとめなかった．
神経学的所見：意識清明，知能正常．視力・視野，眼球運動に異常なく，顔面の感覚・運動は正常であった．嚥下障害や構音障害はなく，舌の萎縮や線維束性収縮はなかった．両側肩甲帯・上腕，前腕，背側骨間筋に筋萎縮を，肩甲帯，上腕，体幹に線維束性収縮・ミオキミアをみとめた．立位では脊柱前弯姿勢であり体幹の筋力低下が示唆されたが，徒手筋力テスト（MMT）で四肢筋力に低下をみとめず Gower's 試験は陰性であった．握力は右 26 kg，左 36 kg であったが，MMT 施行時に容易に筋痙攣が誘発され，手挙解放困難があった．協調運動に異常なく，全身において表在感覚は正常

*Corresponding author: 新潟市民病院脳神経内科〔〒 950-1197　新潟市中央区鐘木 463-7〕
1) 新潟市民病院脳神経内科
2) 新潟市民病院病理診断科
3) 現　新潟大学神経内科
4) 現　新潟県立十日町病院神経内科
5) 新潟大学脳研究所病理学分野
（受付日：2013 年 3 月 20 日）

で，振動覚は下肢遠位で右 10 秒，左 10 秒であった．深部腱反射では下顎で軽度亢進，上肢は正常で下肢は減弱しており，病的反射は陰性であった．自律神経症状はなく，症状に日内変動はなかった．

検査所見：一般生化学，血算においては，CK 383 IU/*l*（正常値 48 ～ 280 IU/*l*）と軽度上昇している他は異常はなかった．ビタミン B1, B12, 葉酸, 甲状腺機能に異常をみとめなかった．各種腫瘍マーカーは陰性，M 蛋白や抗核抗体，抗 SS-A 抗体，抗 SS-B 抗体，抗 AChR 抗体，抗 MuSK 抗体，抗 Yo, Hu, Ri, CV2, amphiphysin, Ma-1, Ma-2 抗体は陰性であった．抗糖脂質抗体では抗 aGM1-IgG 抗体（2+），アンドロゲン受容体遺伝子の CAG リピート数は正常範囲内であった．髄液検査では圧正常，細胞数 1/μ*l*（リンパ球），蛋白 39 mg/d*l* であり，IgG index 0.44 と正常，呼吸機能で努力肺活量（% FVC）89.7% と保たれていた．右上腕二頭筋，第 1 背側骨間筋，大腿直筋，前脛骨筋，咬筋，舌の針筋電図では運動単位電位は高振幅，長持続時間であり，第 1 背側骨間筋，大腿直筋と咬筋では線維自発電位と陽性鋭波，線維束電位がみられた．大腿直筋で二重放電がみられたものの明らかなミオキミア放電はとらえられず，手拳解放困難の筋電図を施行できなかったためニューロミオトニー放電も検出できなかった．運動神経伝導検査では伝導ブロックや速度遅延，時間的分散はなく，M 波の振幅も保たれていたが，F 波検査時に後脛骨神経では M 波直後から反復放電がみられた（Fig. 1）．神経低頻度・高頻度の反復刺激試験では waning, waxing をみとめず，後電位はみられなかった．単純 MRI 検査で脳実質は正常で運動野や錐

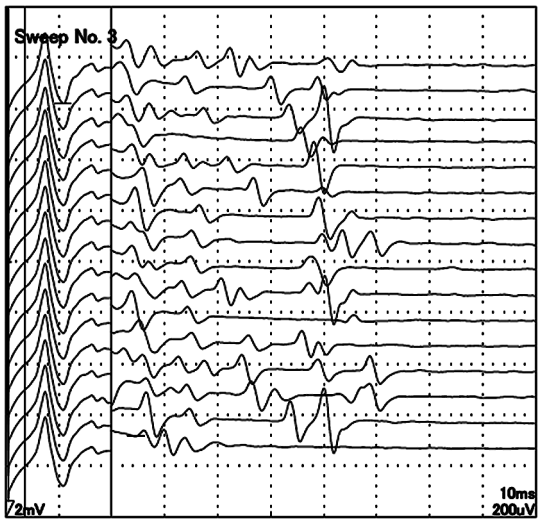

Fig. 1　Stimulus-induced repetitive discharge.
High frequency repetitive discharges with short duration and small amplitude emerged following M-wave in F-wave study of right posterior tibial nerve.

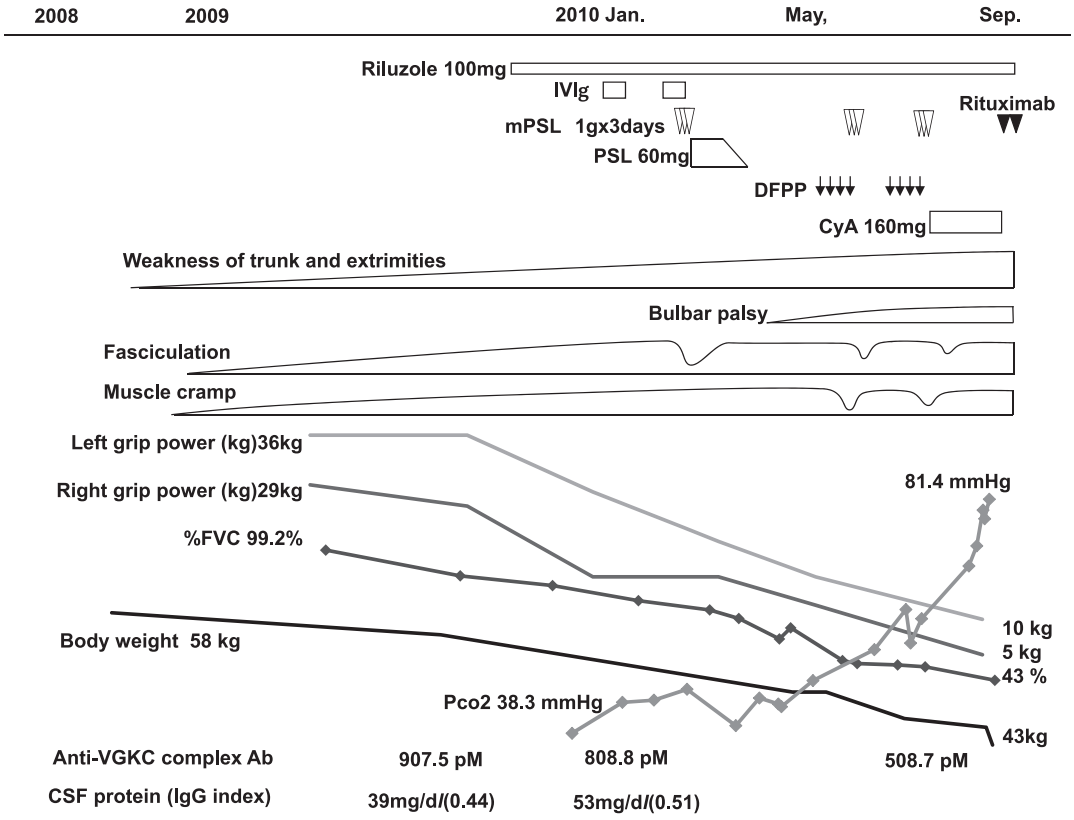

Fig. 2　Patient's clinical course.
Vital capacity, body weight and grip power decreased in spite of immunotherapy. mPSL and DFPP showed only tentative effectiveness for fasciculation and muscle cramp, respectively. The patient died of type II respiratory failure.

体路の異常をみとめず，脊髄，脊髄神経根にも異常はみとめなかった．全身造影CTで胸腺腫その他の腫瘍はなく，体幹筋の萎縮をみとめた．上部･下部消化管検査で異常はなかった．

臨床経過（Fig. 2）：改訂El Escorial診断基準ではpossibleであるが臨床的総合所見からALSがうたがわれ，リルゾール内服を開始した．その後も握力，肺活量，体重は低下傾向であり舌には線維束性収縮が出現したが，嚥下や発語は正常であり，病的反射や明らかな四肢腱反射亢進はなかった．下位運動ニューロン徴候が優位で上位運動ニューロン徴候はきわめて軽微であったことから，髄液蛋白上昇や電気生理的脱髄所見はなかったものの多巣性運動ニューロパチーや慢性炎症性脱髄性多発神経炎などの免疫介在性疾患も想定し，2010年1月，2月に免疫グロブリン療法を施行したが効果はなかった．2月にメチルプレドニン（methyprednisolone; mPSL）パルス療法を3日間点滴したところその3日間のみ線維束性収縮が消失したがその後のプレドニゾロン60 mg/日内服治療は無効であったため漸減･中止とし，リルゾールを継続した．

しかしその後，抗VGKC複合体抗体（正常＜100 pM）が907.5 pMと著明に高値であることが判明した．CFSなどの抗VGKC複合体抗体関連の免疫疾患を想定し二重膜濾過血漿交換（double filtration plasmapheresis; DFPP）を施行したところ，筋痙攣，手拳解放困難が誘発されなくなったが，その効果は持続しなかった．mPSLパルス療法を2クール施行したが点滴治療期間にのみ線維束性収縮が消退した．さらにDFPPを1クール施行し筋痙攣の軽減をみとめたが効果は持続せず，筋力の低下傾向にはまったく効果がなかった．上肢腱反射は軽度亢進してきたことから，臨床的にprobable ALSの基準を満たす状態となった．7月にはシクロスポリンを導入，その後8月にリツキシマブの投与を開始したが効果はみられなかった．経過中は舌や体幹・四肢の線維束性収縮が著明であったものの末期にいたるまで球麻痺は軽度で四肢筋力もMMT4レベルあり，普通食を自力で摂取し，会話，介助でのトイレ排泄が可能で，感染症の合併はなかった．2型呼吸不全が進行し，9月に永眠した．

剖検所見：内臓器には特記すべき異常はみられなかった．全身骨格筋の萎縮がみられ，腸腰筋や横隔膜に神経原性変性がみとめられた．脳重は1,410 g．前中心前回の萎縮は指摘できなかった．脊髄前根の萎縮がみとめられた．組織学的には，脊髄前角は萎縮し，側索および前索の髄鞘の淡明化，前側索の軽度の萎縮がみとめられた（Fig. 3a）．頸髄，胸髄，腰髄，仙髄の前角には，いずれも中等度の神経細胞脱落とグリオーシスがみとめられた（Fig. 3b）．舌下神経核に中等度（Fig. 3c），顔面神経核，疑核，三叉神経運動核に軽度の神経細胞脱落がみとめられた．残存した下位運動ニューロンの幾つかにはBunina小体がみとめられた（Fig. 3d）．リン酸化TAR DNA-binding protein 43-kDa（pTDP-43）に対する抗体をもちいた免疫組織化学では，神経細胞胞体内にskein様（Fig. 3e）あるいは球状（Fig. 3f）の陽性封入体が散見され，またグリア細胞にも封入体が観察された．抗p62抗体でも少数ながらskein様封入体が観察された（Fig. 3g）．上位運動ニューロンにも軽度の変性がみとめられた．脊髄および延髄の錐体路には少数のマクロファージが浸潤し，脂肪染色で陽性顆粒が散見された（Fig. 3h）．運動野ではBetz細胞および錐体神経細胞の萎縮とグリオーシスがみとめられた（Fig. 3i）．軽度の神経細胞脱落を反映し，マクロファージの集簇像が散見された（Fig. 3j）．pTDP-43陽性のグリア細胞封入体が散見され（Fig. 3k），また少数のBetz細胞胞体内にも封入体が観察された．このように下位運動ニューロン優位の変性を示しつつ，上位運動ニューロン変性も明らかであり，また細胞病理学的特徴もみとめられることから，ALSと診断した．

考　察

本例では線維束性収縮や筋痙攣がめだち，抗VGKC複合体抗体が高値であることから，免疫学的病態を想定し治療をおこなったが，筋力低下は進行性であり2型呼吸不全で死亡した．

抗VGKC複合体抗体は，てんかん，辺縁系脳炎，Morvan症候群，Isaacs症候群，およびCFSなど，中枢から末梢まで広い範囲に免疫学的機序による障害をきたしうる[1]．筋痙攣と線維束性収縮を主徴とするCFSは本抗体を有する非進行性良性疾患で対症療法や免疫学的治療が奏功するとされるが[1)2)]，臨床的にはCFSとして発症したものの進行性の筋力低下をきたしたという報告が少数散見され[3)~6)]，比較的進行の緩やかな下位運動ニューロン優位のALS症例がふくまれていた可能性が考えられる．また，年余にわたるCFSの経過中に運動単位数が減少し，CFSと運動神経疾患との移行型とした報告例[7]もみられる．しかし，これらにおいて血清中の抗VGKC抗体価や剖検病理について言及した報告はない．

抗VGKC複合体抗体陽性の免疫性神経疾患においては，他の自己抗体を併せ持つ例が少なからず存在するといわれ，本抗体陽性でMorvan症候群の病態を呈しながら著明な呼吸筋の筋力低下を呈しAChRやMuSKに対する抗体も併せ持った症例において，PSL，IVIgの他にシクロスポリン，リツキシマブで治療をおこない奏功した例が報告されている[8]．しかし，われわれの症例ではこれらの免疫療法にもかかわらず筋力低下は進行性であり，主たる病態機序が抗体介在性の免疫異常とは考えにくかった．剖検では下位運動ニューロン優位のALSと診断されTDP-43陽性封入体の分布からはNishihiraらのALS type 1に相当した[9]．

ALSにおいては，抗糖脂質抗体や抗神経抗体など，様々な自己抗体の陽性例が存在することが知られている．本例にみられた抗aGM1-IgG抗体はALSをはじめとして運動神経疾患でしばしばみとめられる[10)~12)]が，これらの抗体が一部の下位運動ニューロン疾患のように何らかの役割を果たすのか，あるいは神経変性により抗原提示がなされ2次的に生産された副産物に過ぎないのかは不明であり，臨床的にはALSに対する免疫治療は無効である．

抗VGKC複合体抗体の血清抗体価については，ALS患者（平均75.4 pM）において末梢運動神経障害患者（平均42.8 pM）

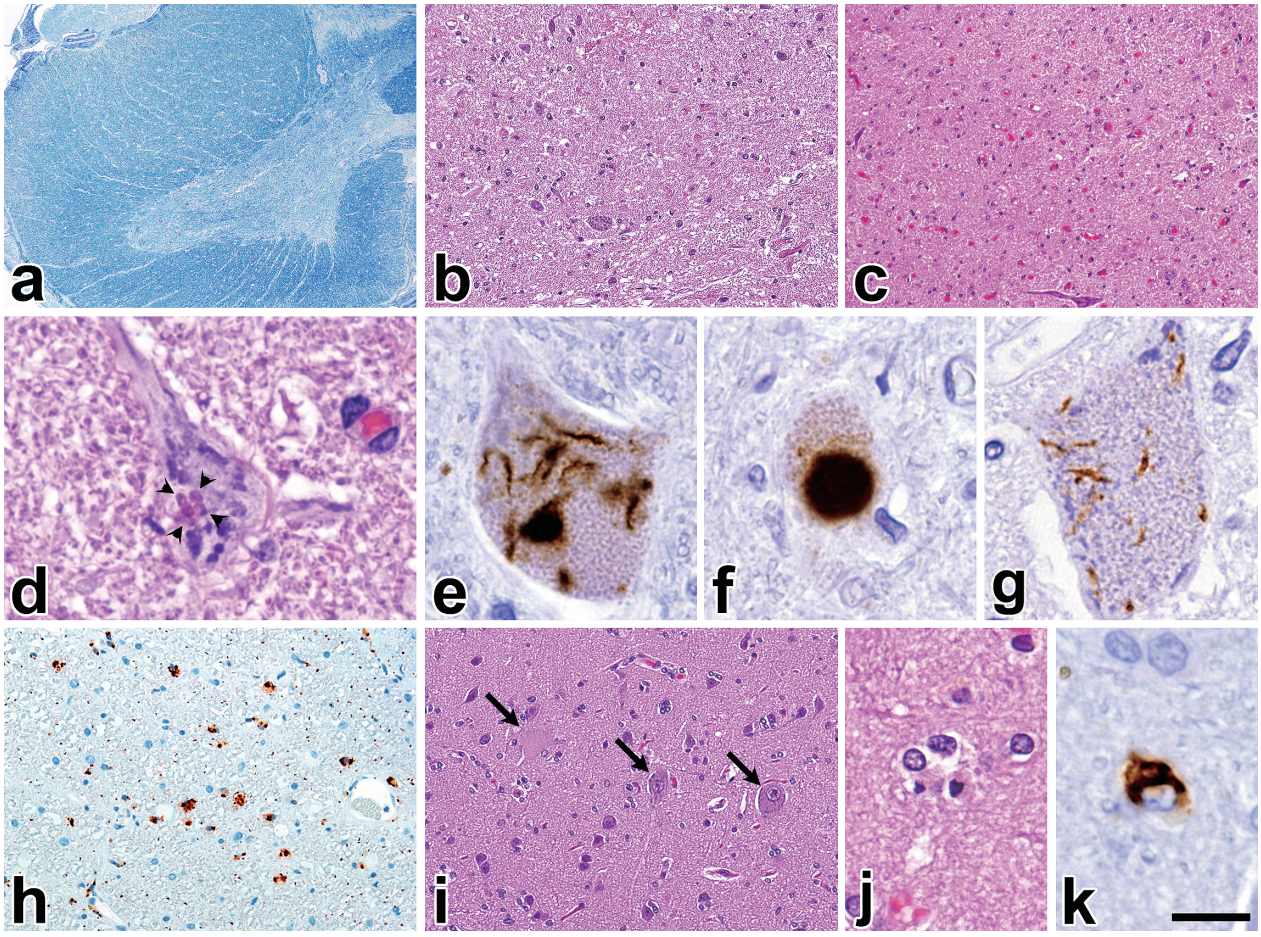

Fig. 3　Histopathological features of the brain and spinal cord.
a: Atrophy of the anterior horn and myelin pallor of the lateral and anterior corticospinal tracts are evident in the cervical cord on the left side. b, c: Moderate neuronal loss and gliosis in the cervical anterior horn (b) and hypoglossal nucleus (c). d: Bunina bodies (arrowheads) in a remaining neuron in the hypoglossal nucleus. e, f: Phosphorylated TAR DNA-binding protein 43-kDa (pTDP-43)-positive skein-like (e) and round (f) neuronal cytoplasmic inclusions in the lumbar anterior horn cells. g: A sacral neuron containing p62-positive skein-like inclusions. h: Several oil red O-positive droplets in the lateral funiculus of the thoracic cord. i–k: Motor cortex. (i) Slight loss of pyramidal neurons, gliosis, and remaining Betz cells (arrows). (j) An area of macrophage accumulation. (k) A pTDP-43-positive glial inclusion.
(a) Klüver-Barrera stain. (b–d, i, and j) Hematoxylin and eosin stain. (h) Oil red O stain. (e, f, and k) pTDP-43 immunostaining. (g) p62 immunostaining. Scale bar = 4 μm for (a), 40 μm for (b), 15 μm for (c), 120 μm for (d–g and k), 20 μm for (h and i), and 80 μm for (j).

より高値であるとの報告があるが[13]，その違いは軽度であり，本抗体と ALS との関連における意義は不明であった．本例においては，線維束性収縮や筋痙攣が高度で手拳解放困難がみられ，抗 VGKC 複合体抗体が 907.5 pM と著明に高値であった．筋電図で明らかなミオキミア放電やニューロミオトニア放電をとらえることはできなかったが，F 波後の反復放電がみられたことは末梢神経の興奮性増大を示している．これらの臨床的特徴は CFS と共通しており，本抗体と臨床像には何らかの関連がある可能性がある．これまで，本例の他に 4 例の抗 VGKC 複合体抗体陽性 ALS 症例が報告されており[14)～17)]，うち 1 例は剖検で ALS と確定している[17)]．これら 4 例すべてにおいて線維束性収縮やニューロミオトニアなど下位運動神経徴候が顕著であったことは，この抗体と臨床症状とが関連する可能性を示している．

2010 年に抗 VGKC 複合体抗体の真の抗原はチャネルそのものではなく LGI-1 や caspr-2，Tag-1，contactin-2 などであることが判明し[18)19)]，抗原と臨床症状の対応が検討されている．これらの抗原蛋白はいずれも細胞膜において VGKC と複合体を形成しており K チャネルの機能に関与していると考えられる．軸索イオンチャネルの機能評価法である閾値電気緊張法や二重刺激法をもちいた研究により，ALS では正常人に比し静止膜電位を維持する K チャネルの機能障害がおこっていることが近年明らかにされてきた[20)～22)]．また K チャネル（Kv1.2）の抗体をもちいた免疫組織化学的検討で ALS 患者の脊髄前根において著明な K チャネル蛋白の減少が示された[23)]．K チャネルの機能低下は膜電位を脱分極側

に偏倚させ軸索興奮性を増大させるが，これがALSにおける線維束性収縮や神経細胞死と関連している可能性がある．本症例で検出された抗体の真の抗原は抗VGKC複合体を形成する分子であると考えられ，VGKCの機能に何らかの障害を与えた可能性がある．免疫療法が無効であったことから本抗体がALSの主たる病因にかかわっているとは考えづらく，神経変性によって2次的に抗原が暴露され抗VGKC複合体抗体が産生されたのではないかと想定される．しかし単なる副産物であるのみならず，さらなるVGKC機能障害による軸索興奮性増大や神経細胞死を加速させた可能性がある．本例はALSの神経細胞死の病態仮説を考察するうえで貴重な症例であった．

本報告の要旨は，第203回日本神経学会関東・甲信越地方会で発表し，会長推薦演題に選ばれた．

謝辞：抗VGKC抗体を測定し御教示いただいた鹿児島大学神経内科渡邊修先生，抗MuSK抗体を測定していただいた長崎大学第一内科・神経内科本村政勝先生，抗糖脂質抗体を測定していただいた近畿大学神経内科楠進先生，アンドロゲン受容体遺伝子を解析していただいた新潟大学脳研究所神経内科　小野寺理先生，抗神経抗体を測定していただいた新潟大学脳研究所神経内科河内泉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）有村公良, 渡邊　修．免疫介在性ニューロミオトニア（Isaacs症候群）．Brain Nerve 2010;62:401-410.
2）Tahmoush AJ, Alonso RJ, Tahmoush GP, et al. Cramp-fasciculation syndrome: a treatable hyperexcitable peripheral nerve disorder. Neurology 1991;41:1021-1024.
3）Fleet WS, Watson RT. From benign fasciculations and cramps to motor neuron disease. Neurology 1986;36:997-998.
4）Singh V, Gibson J, McLean B, et al. Fasciculations and cramps: how benign? Report of four cases progressing to ALS. J Neurol 2011;258:573-578.
5）de Carvalho M, Swash M. Cramps, muscle pain, and fasciculations: not always benign? Neurology 2004;63:721-723.
6）竪山真規，三須建郎，小野寺好明ら．Muscle cramp-fasciculation syndromeで発症した運動ニューロン疾患の2例．末梢神経 2006;17:206-208.
7）de Carvalho M, Swash M. Fasciculation-cramp syndrome preceding anterior horn cell disease: an intermediate syndrome? J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011;82:459-461.
8）Díaz-Manera J, Rojas-García R, Gallardo E, et al. Antibodies to AChR, MuSK and VGKC in a patient with myasthenia gravis and Morvan's syndrome. Nat Clin Pract Neurol 2007;3:405-410.
9）Nishihira Y, Tan CF, Onodera O, et al. Sporadic amyotrophic lateral sclerosis: two pathological patterns shown by analysis of distribution of TDP-43-immunoreactive neuronal and glial cytoplasmic inclusions. Acta Neuropathol 2008;116:169-182.
10）Taylor BV, Gross L, Windebank AJ. The sensitivity and specificity of anti-GM1 antibody testing. Neurology 1996;47:951-955.
11）Stevens A, Weller M, Wiethölter H. A characteristic ganglioside antibody pattern in the CSF of patients with amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993;56:361-364.
12）Niebroj-Dobosz I, Jamrozik Z, Janik P, et al. Anti-neural antibodies in serum and cerebrospinal fluid of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients. Acta Neurol Scand 1999;100:238-243.
13）Nwosu VK, Royer JA, Stickler DE. Voltage gated potassium channel antibodies in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler 2010;11:392-394.
14）香村彰宏，櫻井岳郎，木村暁夫ら．Cramp-fasiciculationにて発症し，抗VGKC抗体陽性であったALSの1例（会）．臨床神経 2010;50:745.
15）千葉隆司，北國圭一，畑中裕己ら．全身の極めて豊富なFasciculationを呈し，抗VGKC抗体複合体抗体陽性で，進行性の運動障害を呈している83歳男性例（会）．臨床神経 2013;53:173.
16）山城亘央，福元　恵，小林史和ら．進行性筋萎縮と豊富なfasciculationを認めた抗VGKC抗体陽性の66歳男性例（会）．臨床神経 2013;53:259.
17）廣瀬真次，瀧瀬康洋，新村浩透ら．抗VGKC抗体陽性でneuromyotoniaで発症したALSの72歳男性剖検例（会）．臨床神経 2013;53:488.
18）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.
19）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.
20）Kanai K, Kuwabara S, Misawa S, et al. Altered axonal excitability properties in amyotrophic lateral sclerosis: impaired potassium channel function related to disease stage. Brain 2006;129:953-962.
21）Nakata M, Kuwabara S, Kanai K, et al. Distal excitability changes in motor axons in amyotrophic lateral sclerosis. Clin Neurophysiol 2006;117:1444-1448.
22）Cheah BC, Lin CS, Park SB, et al. Progressive axonal dysfunction and clinical impairment in amyotrophic lateral sclerosis. Clin Neurophysiol 2012;123:2460-2467.
23）Shibuya K, Misawa S, Arai K, et al. Markedly reduced axonal potassium channel expression in human sporadic amyotrophic lateral sclerosis: an immunohistochemical study. Exp Neurol 2011;232:149-153.

Abstract

An autopsy case of amyotrophic lateral sclerosis with prominent muscle cramps, fasciculation, and high titer of anti-voltage gated potassium channel (VGKC) complex antibody

Aki Sato, M.D., Ph.D.[1)], Naoko Sakai, M.D.[1)3)], Junsuke Shinbo, M.D., Ph.D.[1)], Hideki Hashidate, M.D., Ph.D.[2)], Shuichi Igarashi, M.D. Ph.D.[1)], Akiyoshi Kakita, M.D., Ph.D.[5)] and Motoyoshi Yamazaki, M.D.[1)4)]

[1)]Department of Neurology, Niigata City General Hospital
[2)]Department of Pathology, Niigata City General Hospital
[3)]Present Address: Department of Neurology, Niigata University
[4)]Present Address: Department of Neurology, Toukamachi Hospital, Niigata Prefectural Hospital
[5)]Department of Pathology, Brain Research Institute, Niigata University

The patient was a 55-year-old male who had prominent fasciculation and muscle cramps. Muscle weakness and atrophy of the trunk, respiratory system, and extremities gradually progressed. On the basis of these features, we diagnosed this patient as having amyotrophic lateral sclerosis (ALS), however, the upper motor neuron signs were not significant. Following the detection of the anti-voltage gated potassium channel (VGKC) complex antibody at 907.5 pM (normal < 100 pM) and repetitive discharge in a nerve conduction study, immunotherapy with intravenous immunoglobulin, methylprednisolone (mPSL), double filtration plasmapheresis (DFPP), ciclosporin, and rituximab was introduced. mPSL and DFPP showed only tentative effectiveness for fasciculation and muscle cramps, respectively. Thereafter, muscle weakness progressed. The patient died of type II respiratory failure at the age of 57 years, about 2 years after the onset of the disease. At autopsy, a histopathological diagnosis of ALS with lower-motor-predominant degeneration was made. Characteristic cellular features, including Bunina bodies in the remaining lower motor neurons and phosphorylated TAR DNA-binding protein 43-kDa (pTDP-43)-immunopositive inclusions in both upper and lower motor neuron systems, were evident. At present, an immunological role of the anti-VGKC complex antibody in the development of cramp-fasciculation syndrome has been speculated. In this ALS patient, the antibodies might be associated with pathomechanisms underlying the characteristic symptoms.

(Clin Neurol 2014;54:32-37)

Key words: amyotrophic lateral sclerosis (ALS), anti-VGKC complex antibody, fasciculation, muscle cramp, autopsy