

<シンポジウム (2)-3-3 >免疫性神経疾患の新しい展開：脳から自律神経障害まで

## Isaacs 症候群とその周辺疾患

渡邊 修<sup>1)</sup>

要旨：Isaacs 症候群では、血液神経関門が脆弱な神経終末や神経根で自己抗体により VGKC の機能異常が惹起され、過剰興奮がおこる。有痛性筋けいれん、ミオキミア、ニューロミオトニアなどの運動症状に加え、complex regional pain syndrome 様の激しい痛みで発症する例もある。Morvan 症候群は、Isaacs 症候群の症状に、大脳辺縁系の異常（不眠、記憶力障害など）と自律神経障害（不整脈、便秘など）をともなう。圧倒的に男性に多く、「足が焼けつくような」疼痛をみとめる。VGKC 複合体の構成分子である LGI-1 抗体陽性例は、近時記憶障害やてんかんなど辺縁系症状を呈し、高頻度に SIADH を合併する。

（臨床神経 2013;53:1067-1070）

Key words：VGKC 複合体抗体、末梢神経過剰興奮、LGI-1、CASPR-2

### はじめに

電位依存性カリウムチャネル（voltage-gated potassium channel; VGKC）の機能異常は、神経の過剰興奮と関連する。この機能異常をひきおこす自己抗体は、単に「VGKC 抗体」と称されていたが、VGKC そのもののみならず、VGKC と複合体を形成する種々の分子に対する抗体を網羅することが明らかになり、VGKC 複合体抗体と総称される。代表的な分子に、leucine rich glioma inactivated protein (LGI)-1 と contactin associated protein (CASPR)-2 がある。

### Isaacs 症候群（後天性ニューロミオトニア）

Isaacs 症候群は持続性の四肢・軀幹の筋けいれん、ミオキミア、ニューロミオトニアを主徴とする。この症候は、末梢運動神経の過剰興奮性によるものであり、血液神経関門が脆弱な神経終末が主な責任病変部位である。自己抗体による VGKC の機能障害のメカニズムは、二価の抗体と二個の VGKC との架橋形成により VGKC の内在化が起り、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<sup>1)~3)</sup>。

時に complex regional pain syndrome (CRPS) 様の激しい痛みで発症する例もある。自律神経の興奮性異常によると思われる発汗過多、皮膚色調の変化、高体温を示すばあいもある。より軽症の病型として、筋けいれんや筋線維束れん縮が比較的下肢に局限した cramp-fasciculation 症候群がある。

診断には、電計生理学的に筋けいれん、筋硬直が末梢神経起源であることを確認することが必要である。筋電図で、安静時に doublet ~ multiplet のミオキミア放電やニューロミオ

トニア放電、fasciculation potential をみとめる。神経伝導検査では F 波に引き続く反復放電がみられることがある (Fig. 1)。

治療は、軽症例では、抗てんかん薬などによる対症療法をおこなう。難治症例では、血漿交換による抗体の除去が、有効である。免疫グロブリン大量療法 (IVIg) については、一定の見解をえていない。

Isaacs 症候群は、「VGKC 抗体」研究の端緒となった疾患ではあるが、実際、この抗体の陽性率は、3 割程度である。そのため診断確定にいたらない多くの症例が存在している。希少疾患で確立した診断基準はないが、暫定診断基準 (Table 1) をもちいた疫学調査が始まっている。

### Morvan 症候群

Morvan 症候群は、Isaacs 症候群でみられる末梢神経の過剰興奮を特徴とする筋けいれんなどの症状に加え、不整脈、重度の便秘、尿失禁、発汗過多、流涙・流涎過多などの多彩な自律神経症状、および重度の不眠、複雑な夜間異常行動、幻覚、記憶力障害などの中枢神経症状を特徴とする。肺腺癌をともない、血漿交換で緩解した「VGKC 抗体」陽性の 76 歳男性の症例報告をきっかけに免疫性神経疾患であることが明らかになった<sup>4)</sup>。英国を中心とした 29 例（本邦の 2 例をふくむ）の検討で<sup>5)</sup>、圧倒的に男性に多く (93.1%)、末梢神経の中核症状であるニューロミオトニアは全例でみとめられ、およそ 6 割の患者で「足が焼けつくような」神経原性の疼痛がみとめられた。自律神経系の代表的な症状は、発汗過多と血圧変動など心血管系の不安定であった。中枢神経系では約 9 割の患者で不眠がみとめられた。腫瘍合併（多くが胸腺腫）は 4 割弱でみとめられた。27 例で血清学的な検討をおこなったところ、21 例で CASPR-2 抗体が、18 例で LGI-1

<sup>1)</sup> 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経学講座神経内科・老年病学 [〒 890-8520 鹿児島県鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1] (受付日：2013 年 5 月 30 日)

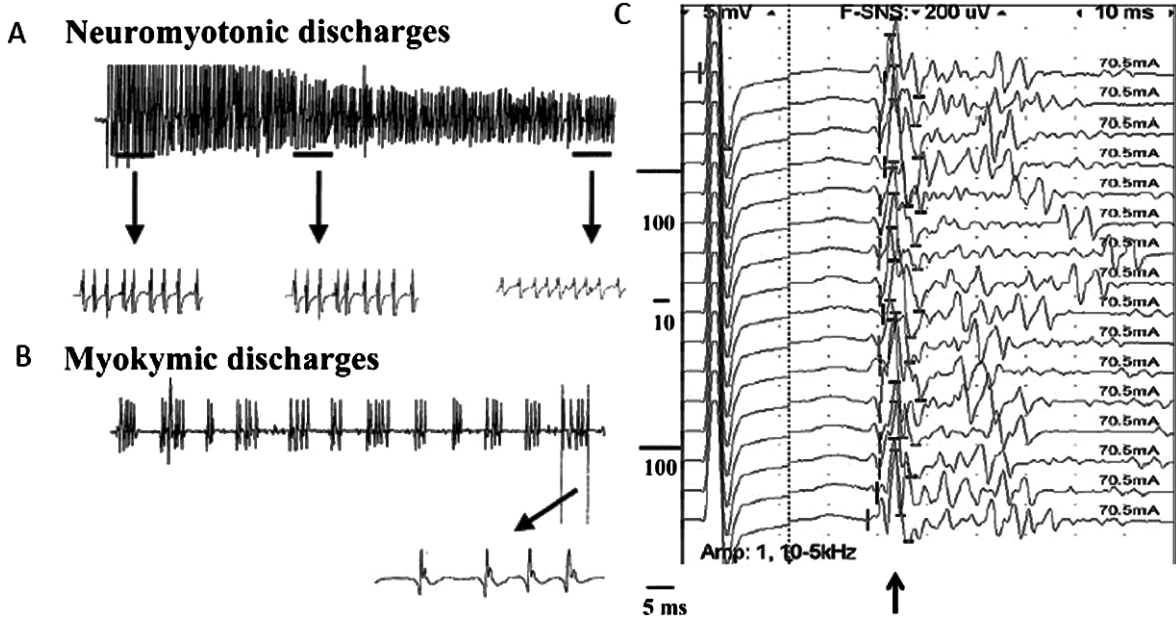


Fig. 1 Isaacs 症候群でみとめられる末梢神経の過剰興奮.

抗 VGKC 複合体抗体陽性 Isaacs 症候群の一例で観察された。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。免疫吸着前認めていた F 波 (C) 誘発後の反復放電 SIRD (stimulus induced repetitive discharge) が、吸着後では頻度の減少と持続の短縮をみとめた。これらは、末梢神経興奮性の改善を示唆している。

Table 1 Isaacs 症候群暫定診断基準.

<p>主要症状・所見</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 睡眠時も持続する四肢・軀幹の持続性筋けいれんまたは筋硬直 (必須)</li> <li>2. myokymic discharge, neuromyotonic discharge など筋電図で末梢神経の過剰興奮を示す所見</li> <li>3. VGKC 複合体抗体 (kv 抗体, Caspr2 抗体, LGI1 抗体など) が陽性</li> <li>4. 血液浄化療法などの免疫療法が有効</li> </ol> <p>支持症状・所見</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 発汗過多</li> <li>2. 四肢の痛み・異常感覚</li> <li>3. 胸腺腫の存在</li> <li>4. 皮膚色調の変化</li> <li>5. 自己抗体の存在 (抗 AChR 抗体, 抗核抗体, 抗甲状腺抗体など)</li> </ol> <p>診断</p> <p>確実 (definite)</p> <p>主要症状・所見のうちすべてを満たす。</p> <p>可能性が大きい (probable)</p> <p>主要症状・所見のうち、1 以外に 2～4 のいずれかを満たす。</p> <p>うたがしい (possible)</p> <p>主要症状・所見のうち 1 を満たし、かつ支持症状・所見の 1 つ以上がみられる。</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 MUP の自発反復発火がおこり、持続性筋収縮に起因する筋けいれんや筋硬直がおこる。末梢神経 origin 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おこりうる。Stiff-man 症候群や筋原性の myotonia 症候群, McArdle 病などは EMG で除外できる。血漿交換療法やステロイド療法などの免疫療法が有効である。

抗体が陽性であり、15例では二つの抗体が陽性であった。体重減少、重症筋無力症 (MG)、および腫瘍合併は CASPR-2 抗体に関連し、低ナトリウム血症や妄想、幻覚、情動高揚などの中枢神経系症状は、LGI-1 抗体に関連した。

### VGKC 複合体抗体関連辺縁系脳炎

「VGKC 抗体」陽性の辺縁系脳炎 (VGKC-LE) の臨床的特徴<sup>6)</sup>は、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、極期にてんかんを合併し、両側または片側の側頭葉内側に MRI の信号異常をみとめ、髄液異常は希で、高頻度に SIADH による低ナトリウム血症を合併する。ステロイドや血漿交換、およびIVIgなどの免疫療法で、「VGKC 抗体」の減少とともに臨床症状が改善する。多くの例で末梢神経の過剰興奮症状はみとめられない。健忘に先行して、同側の顔面と上肢に局限するジストニア様のけいれん発作 (fasciobrachial dystonic seizures; FBDS) が出現する<sup>7)</sup>。FBDS は、情動高揚、音刺激で誘発され、発作の持続は <3s と短い、頻度は平均 50 回/日におよび、各種の抗てんかん薬が無効で、IVIg やステロイド療法などの免疫療法に反応する。VGKC-LE における「VGKC 抗体」は、主に LGI-1 を標的抗原とし、一部が CASPR-2 に反応することが明らかになった<sup>8) 9)</sup>。現在では、VGKC 複合体抗体関連辺縁系脳炎と呼ばれている<sup>10)</sup>。

### むすび

LGI-1 抗体と CASPR-2 抗体の発見により、症候との関連が解明されたが、VGKC 関連抗体研究の端緒となった Isaacs 症候群においては、VGKC 複合体抗体の陽性率が低く、確定診断にいたらない多くの症例が存在しており、新たな疾患マーカーの開発が急務である。

謝辞：共同研究者の深田正紀教授 (生理学研究所)、Angela Vincent 教授 (オックスフォード大学)、当科の高嶋博先生、高田良治先生、道園久美子先生、松浦英治先生、検体および医療情報の提供をいただいた全国の先生、ご指導いただいた医療法人三州会大勝病院院長 有村公良先生に深謝します。本稿は、厚生労働省難治性疾患など克服研究事業「免疫性神経疾患に関する調査研究」および

「Isaacs 症候群の診断、疫学および病態解明に関する研究」、平成 25 年度科学研究費助成事業 (課題番号：25461286 「自己免疫性脳炎の病態解明および新規抗原の解明」) の助成をもとに執筆した。

※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) Sonoda Y, Arimura K, Kurono A, et al. Serum of Isaacs' syndrome suppresses potassium channels in PC-12 cell lines. *Muscle Nerve* 1996;19:1439-1446.
- 2) Nagado T, Arimura K, Sonoda Y, et al. Potassium current suppression in patients with peripheral nerve hyperexcitability. *Brain* 1999;122:2057-2066.
- 3) Tomimitsu H, Arimura K, Watanabe O, et al. Mechanism of action of voltage-gated K<sup>+</sup> channel antibodies in acquired neuromyotonia. *Ann Neurol* 2004;56:440-444.
- 4) 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.
- 5) Irani SR, Pettingill P, Kleopa K, et al. Morvan syndrome: Clinical and serological observations in 29 cases. *Ann Neurol* 2012;72:241-255.
- 6) Vincent A, Buckley C, Scgiet al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004;127:701-712.
- 7) Irani SR, Michell AW, Lang B, et al. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2011;69:892-900.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.

**Abstract****Isaacs's syndrome and associated diseases**Osamu Watanabe, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup><sup>1)</sup>Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

Isaacs' syndrome is an antibody-mediated potassium channel disorder. Clinical symptoms of Isaacs' syndrome are characterized by muscle cramp, slow relaxation following muscle contraction, and hyperhidrosis. Hyperexcitability of the peripheral nerve cause these symptoms, which are relieved by administration of Na channel blockers and immunotherapy.

The target channel proteins are voltage-gated potassium channels (VGKCs). The suppression of voltage-gated outward K<sup>+</sup> current by antibodies induces hyperexcitability of the peripheral nerve. Electrophysiological findings show that antibodies may not directly block the kinetics of VGKCs, but may decrease channel density. From the electrophysiological, pharmacologic and immunologic view points, the site of origin of spontaneous discharges is located principally in the distal portion of the motor nerve.

“VGKC antibodies” are also detected in Morvan syndrome (severe insomnia with neuromyotonia and various autonomic disorders) and in a form of autoimmune limbic encephalitis. Recent studies indicated that the “VGKC antibodies” are mainly directed toward associated proteins (for example LGI-1, CASPR-2) that complex with VGKCs themselves. The “VGKC antibodies” are now usually known as VGKC-complex antibodies. In general, LGI-1 antibodies are most common in limbic encephalitis with SIADH. CASPR-2 antibodies are present in the majority of patients with Morvan syndrome.

(Clin Neurol 2013;53:1067-1070)

**Key words:** VGKC complex antibody, hyperexcitability, LGI-1, CASPR-2

---