



抗 VGKC 複合体抗体関連辺縁系脳炎を合併した 胸腺腫関連全身型重症筋無力症の 1 例

長沼 亮滋^{1)*} 網野 格¹⁾ 宮崎 雄生¹⁾ 秋本 幸子¹⁾
新野 正明²⁾ 南 尚哉¹⁾ 本間 直健³⁾ 菊地 誠志¹⁾

要旨：症例は 54 歳女性。胸腺腫関連全身型重症筋無力症にて当科通院中であった。筋無力症状の増悪に対し入院加療中、初発の意識消失発作を生じ、その後見当識障害や健忘が持続した。ステロイドパルス療法を行ったところ症状は改善し、自己抗体を検索したところ抗 VGKC 複合体抗体陽性辺縁系脳炎の診断となった。抗 VGKC 複合体抗体陽性辺縁系脳炎は 3 分の 1 が胸腺腫を合併するなど傍腫瘍性神経症候群としての側面を有しており、本症例では後年になり胸腺腫の再発を疑う腫瘍が指摘された。胸腺腫症例の中樞神経症状では抗 VGKC 複合体抗体の関与を、抗 VGKC 複合体抗体陽性例では胸腺腫の再発や増悪を考慮する必要がある。

Key words：抗 VGKC 複合体抗体、辺縁系脳炎、胸腺腫、重症筋無力症

はじめに

胸腺腫はその 23~25% に重症筋無力症 (myasthenia gravis, 以下 MG と略記) を合併することが知られており¹⁾²⁾、脳神経内科領域では馴染みの深い腫瘍性疾患である。MG 以外にも赤芽球癆、円形脱毛症³⁾、Good 症候群⁴⁾、心筋炎⁵⁾、辺縁系脳炎や筋炎⁶⁾ といった様々な病態を合併することが知られており、胸腺腫症例では合併症の出現に注意を要する。

MG の発症や経過は胸腺腫の病勢と必ずしも一致するものではなく、MG 症状増悪時に胸腺腫再発が確認されることがある一方、胸腺腫再発があっても MG 症状が悪化しない例や、胸腺腫摘除後に MG を発症する例もある⁷⁾。特に赤芽球癆や円形脱毛症は細胞障害性 T 細胞の関与が推測されており、MG の活動性と病勢は一致しない場合がある³⁾。また、心筋炎やミオパチーは抗 titin 抗体や抗 KV1.4 抗体といった特異抗体が関与しているとされる⁵⁾。また胸腺腫に合併する抗 VGKC 複合体抗体関連疾患、特に辺縁系脳炎については症例数が少なく⁸⁾、その性質ははっきりとわかっていない。

今回我々は胸腺腫関連全身型 MG の経過中に抗 VGKC 複合体抗体関連辺縁系脳炎を発症した 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例：54 歳、女性

主訴：意識消失発作

既往歴：再発性胸腺腫 (拡大胸腺腫摘出術、化学放射線療法後)。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：48 歳時に目の焦点が合わない、距離感がないという症状で MG を発症した。前医を受診したところ抗アセチルコリン受容体 (acetylcholine receptor, 以下 AChR と略記) 抗体高値と胸腺腫を指摘され、49 歳時に当科を紹介受診し、精査入院した。神経学的には側方視時の複視、右三角筋筋力低下 (MMT5-)、両腸腰筋筋力低下 (MMT4)、労作時の易疲労性を認めた。連続刺激試験で有意な漸減を認めず、テンシロン試験は陽性であった。浸潤性胸腺腫 (左腕頭静脈、上大静脈、右心房浸潤、右胸膜播種) 関連全身型 MG の診断となった。QMG スコアは 6 点、MGFA Class IIa であった。プレドニゾン、ピリドスチグミン臭化物による加療をしつつ、ADOC 療法 (アドリアマイシン、シスプラチン、ビンクリスチン、シクロフォスファミド) を 4 クール施行した後、拡大胸腺腫摘出術、右胸膜腫瘍および心嚢合併切除、右上葉部分切除を施行した。病理所見は正岡 IVa 期、WHO 分類は B3 であった。

*Corresponding author: 国立病院機構北海道医療センター脳神経内科 [〒063-0005 北海道札幌市西区山の手 5 条 7 丁目 1 番 1 号]

¹⁾ 国立病院機構北海道医療センター脳神経内科

²⁾ 国立病院機構北海道医療センター臨床研究部

³⁾ 国立病院機構北海道医療センター呼吸器外科

(Received June 15, 2023; Accepted July 24, 2023; Published online in J-STAGE on October 25, 2023)

臨床神経 2023;63:754-759

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001896

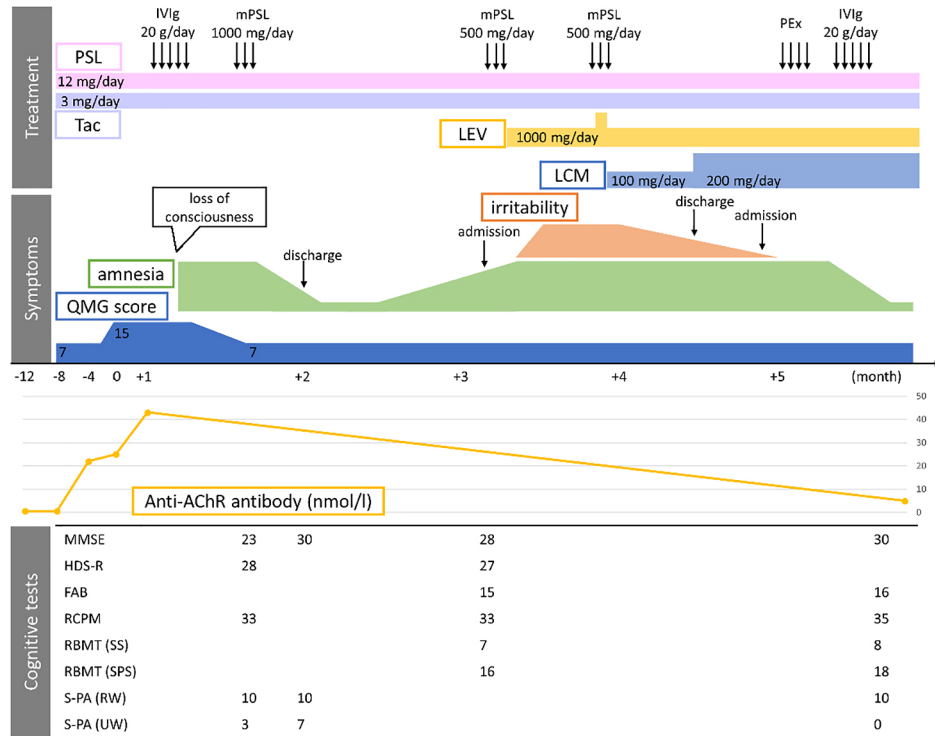


Fig. 1 Clinical course.

The patient was originally administered PSL 12 mg and Tac 3 mg for myasthenia gravis. The time of exacerbation of MG symptoms was defined as month 0. After loss of consciousness, the patient developed amnesia and irritability as symptoms of limbic encephalitis, which improved with immunotherapy and anticonvulsants. The cognitive test results showed the same trend. Anti-AChR antibody titers elevated from month -4 but returned to baseline by month +6; QMG scores increased from month 0 but returned to baseline after first IVIg. mPSL: methylprednisolone, PEx: plasma exchange, IVIg: intravenous immunoglobulin, LEV: levetiracetam, LCM: lacosamide, QMG score: quantitative myasthenia gravis score, AChR: acetylcholine receptor, MMSE: Mini Mental State Examination, HDS-R: Hasegawa's Dementia Scale-Revised, FAB: Frontal Assessment Battery, RCPM: Raven's Colored Progressive Matrices, RBMT: Rivermead Behavioural Memory Test, SS: Screening Score, SPS: Standardized Profile Score, S-PA: standard verbal paired-associate learning test, RW: related words, UW: unrelated words

50 歳時、胸腺腫の胸膜播種・肺転移を認め、胸腔鏡下胸膜播種切除、肺切除、横隔膜再建を施行し、術後化学療法（カルボプラチン+パクリタキセル）を4クール施行した。

51 歳時、胸腺腫の胸膜播種を認め、開胸胸膜播種摘出術を施行した。

52 歳時、胸腺腫の胸膜播種を認め、開胸胸膜播種摘出術、横隔膜再建を施行した。手術後に眼瞼下垂、頸部頸部挙上不能、労作時呼吸困難、起坐呼吸、呼吸補助筋の使用を認め、クリーゼと診断した。QMG スコアは施行できた項目だけでも 17 点、MGFA Class IVa であった。当科に入院し免疫吸着療法、単純血漿交換、ステロイドパルスを施行した。

治療後、自覚症状は眼瞼下垂のみ、QMG スコア 6 点、MGFA Class IIa 程度と安定したまま 2 年ほど経過した。

54 歳時に右眼瞼下垂、複視、息切れ、嚥下困難が増悪してきたため、1 か月後に当科入院となった。入院後の臨床経過は Fig. 1 に示した。入院時、神経学的には眼瞼下垂、複視、頸部筋力低下、嚥下障害を認め、QMG スコア 15 点、MGFA Class IIIa であった。入院後より免疫グロブリン大量静注療法（intravenous immunoglobulin, 以下 IVIg と略記）を開始した

が、IVIg 4 日目に初発の意識消失発作を生じた。発見時は朦朧とし舌根沈下、咬舌していたが、次第に意識状態が改善し不穏状態となり、1 時間程度で見当識が保たれ整合の取れた会話が可能になるまで改善した。経過より急性症候性発作を疑い脳 MRI を撮像したが、DWI, ASL, 造影 T₁ 強調画像 (T₁WI) を含め明らかな異常を認めず、血液検査でも明らかな異常を認めなかった。IVIg 後のため各種自己抗体の検査は見送った。

翌日になり、時の見当識障害、逆行性健忘、前向性健忘が判明した。起立性低血圧や膀胱直腸障害といった自律神経機能異常はなく、MG 症状以外の筋力低下や感覚障害も認めなかった。追加で髄液検査を施行したが、異常を認めなかった。脳波では基礎律動が徐波化しており、高振幅徐波や連続性の棘波・鋭波が混入しているなどの異常所見を認めた。認知機能検査として Mini Mental State Examination (MMSE)、改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R)、レーヴン色彩マトリックス検査 (RCPM)、標準言語性対連合学習検査 (S-PA) を行い、MMSE、S-PA の無関係対語で点数の低下を認めた。

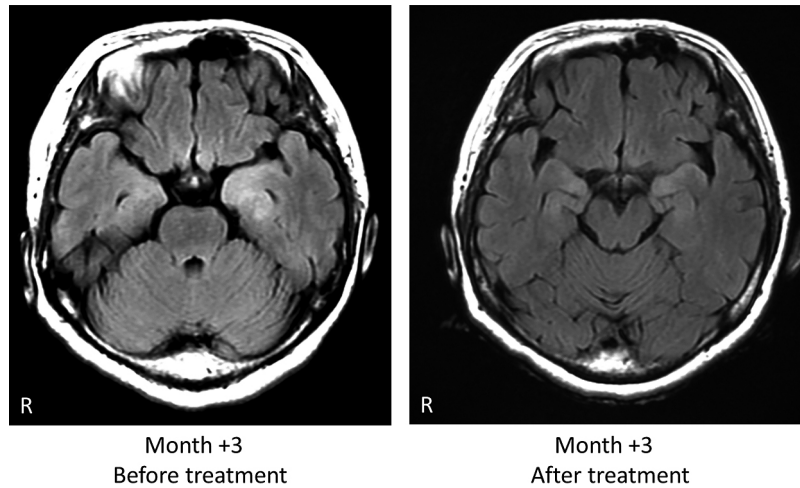


Fig. 2 Brain MRI at month +3.
Before treatment, the FLAIR sequence showed swelling and a hyperintense lesion in the left medial temporal lobe, which disappeared after treatment.

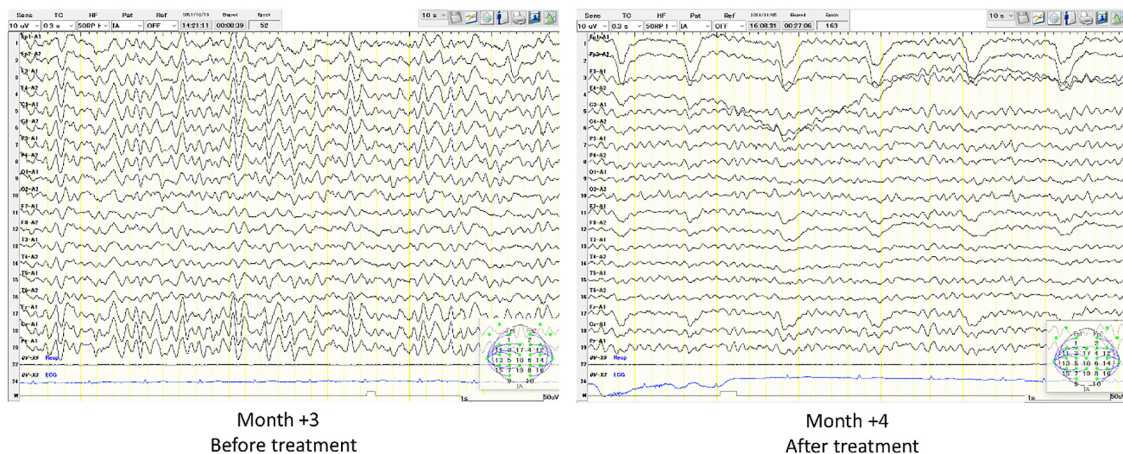


Fig. 3 EEG at month +3.

Before treatment, the basic rhythm was slow-wave, with high amplitude slow waves and continuous sharp waves, which normalized after treatment. EEG: electroencephalography

診断的治療目的でステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン（mPSL）1,000 mg/day × 3 days）を行ったところ、見当識障害や健忘症状は改善し、MMSE、S-PAも点数の向上を認め、退院となった。以上の経過より何らかの自己免疫性脳炎が疑われた。なお退院時 QMG スコアは 7 点に改善していた。

その後外来にて経過観察していたが、徐々に健忘症状がめだつようになったため脳炎の再燃が疑われ、MG 症状増悪 3 か月後に当科に再入院となった。入院時の認知機能検査では MMSE、HDS-R、RCPM に加え、前頭葉機能検査（Frontal Assessment Battery、以下 FAB と略記）とリバーミード行動記憶検査（Rivermead Behavioural Memory Test、以下 RBMT と略記）も施行した。いずれも正常範囲内であったものの、MMSE、HDS-R の素点は前回退院時と比較して低下してい

た。脳 MRI では FLAIR にて左内側側頭葉の腫大と高信号を認め、造影 T₁WI にて右内側側頭葉にわずかな増強効果を認めた（Fig. 2）。脳波では前回同様の連続的な棘波・鋭波を認めた（Fig. 3）。なお鋭波・棘波はジアゼパム静注により消失し、正常に近い基礎律動が認められるようになった。髄液検査では、前回同様に特記すべき異常を認めなかった。悪性腫瘍検索を行ったが、胸腹部造影 CT、上下部消化管内視鏡ともに悪性腫瘍を認めなかった。血液検査にて各種自己抗体を検査したところ、抗 leucine-rich glioma-inactivated 1（LGI1）抗体が陽性、抗 contactin-associated protein 2（CASPR2）抗体がボーダーラインと判明し、抗 VGKC 複合体抗体陽性脳炎の診断となった。

前回の治療を踏襲してステロイドパルス療法（mPSL 500 mg/day × 3 days）を施行し、またジアゼパムにより脳波

Table 1 Previous reports on the treatment of anti-VGKC complex antibody-associated encephalitis.

	Number of cases	Immunotherapy including steroids		Immunotherapy without steroids
		Steroid only	Combined therapy	
Watanabe et al. ⁹⁾	14	14		
		N/A	N/A	
Vincent et al. ¹⁴⁾	10	8		2
		1	7	
Shin et al. ¹⁵⁾	14	13		
		5	8	
Irani et al. ¹⁶⁾	27	24		3
		N/A	N/A	
Rodriguez et al. ¹⁷⁾	70	62		8
		26	36	

N/A: not applicable.

が正常化したことから抗てんかん薬の有効性が期待されたためレベチラセタム (LEV) 1,000 mg/day を開始したところ、内側側頭葉の腫脹と FLAIR 高信号が改善した (Fig. 2)。

しかし LEV を 1,500 mg/day に増量した頃より易怒性がめだつようになり、LEV の有害事象が疑われたため、LEV を減量しラコサミド 100 mg を追加した。また抗 VGKC 抗体陽性の判明を受け、ステロイドパルス療法 2 回目 (mPSL 500 mg/day × 3 days) を行った。2 回目のパルス後の脳波では棘波・鋭波が減少し、基礎律動が明確になった (Fig. 3)。血漿浄化療法も検討されたが、易怒性はしばらく持続したためいったん自宅退院とした。

易怒性が落ち着いたため、MG 症状増悪 5 か月後に再入院し、血漿交換療法と IVIg を行った。治療終了後に認知機能検査を行ったところ、MMSE, FAB, RCPM, RBMT とともに点数の上昇をみとめた。なお入院時に QMG スコアを再検したが、7 点と悪化を認めなかった。

考 察

抗 VGKC 複合体抗体は、シナプス、末梢神経、神経筋接合部などに発現している VGKC の機能を抑制する抗体である⁹⁾。結合する部位に応じてサブタイプが分かれており、VGKC そのものに対する抗 Kv 抗体¹⁰⁾ や、VGKC 複合体の構成要素である LGI1 や CASPR2 を標的とした抗 LGI1 抗体や抗 CASPR2 抗体¹¹⁾ が知られている。

抗 VGKC 複合体抗体に関連する疾患は末梢神経と中枢神経にまたがって多彩な症状や検査所見を呈し¹⁰⁾、病型は罹患臓器により Isaacs 症候群、Morvan 症候群、辺縁系脳炎、難治性てんかんと大きく 4 分される。本症例では辺縁系脳炎症状を呈しており、中でも比較的若い女性であり免疫治療が有

効であったなど、抗 CASPR2 抗体よりも抗 LGI1 抗体の臨床的特徴¹²⁾¹³⁾ に合致する点が多い。抗 LGI1 抗体の抗体価が抗 CASPR2 抗体よりも高かったこともあわせ、抗 LGI1 抗体が主因だったものと考えられる。

抗 VGKC 複合体抗体関連辺縁系脳炎の治療について既存の症例報告をまとめたところ、ステロイドを含む免疫治療が選択される例が大半であった (Table 1)。Vincent ら¹⁴⁾ の報告では、ステロイドを使用しなかった 2 例は軽度の改善ないし治療効果なしにとどまっていた。Irani ら¹⁶⁾ は IVIg 後にステロイドを使用した 6 例中 4 例が IVIg の効果を認めなかったとしている。Rodriguez ら¹⁷⁾ は、初回治療をステロイドで行った 49 例のうち 23 例で追加治療を要し、初回治療を IVIg で行った 21 例のうち 14 例で追加治療を要したとしている。治療内容ごとの効果について比較した研究はなかったが、これらの結果からはステロイドが他の治療よりも有効である可能性が高い。ただし Rodriguez らは、急性期治療は IVIg 単剤よりもステロイド単剤の方が有効であるものの、最終的には複数の免疫治療を併用するケースが多かったとも報告しており、他の報告でもステロイドとステロイド以外の免疫治療を組み合わせた例が過半数を占めていた。本症例では初回治療にステロイド単剤を用いたものの再発を経験したため、2 回目はステロイドに IVIg、血漿交換を組み合わせることで加療するといった、既報と同様の治療経過を辿った。ステロイドを中心として IVIg や血漿交換をくみあわせた集学的な治療が良好な予後につながるものと考えられる。

本症例はもともと MG に対し経口ステロイド、免疫抑制剤、IVIg といった十分な免疫抑制治療を受けていたにもかかわらず自己免疫性脳炎を発症した点が特徴的である。本症例の経過について後方視的に検討すると、MG 症状増悪 8 か月前までは 1 nmol/l 未満でコントロールされていた抗 AChR 抗

体が、その3か月後には22 nmol/lと上昇しており、MG 症状増悪時には43 nmol/lまで上昇していた (Fig. 1)。このことからMGの病勢コントロール不良と抗VGKC複合体抗体の産生が関連していた可能性が考えられる。そもそもMG患者の胸腺腫組織ではVGKCをはじめとした神経筋に関連した抗原を異常発現しているとの報告¹⁸⁾や、抗LGI1抗体、抗CASPR2抗体はともに胸腺腫や肺癌などを合併するとの報告¹²⁾があり、MGや合併する神経免疫疾患の発症機序との関連が示唆されている。その上で抗AChR抗体価の急上昇があること、抗VGKC複合体抗体の産生と再発性胸腺腫に相関があるとの報告¹⁹⁾や、胸腺腫切除により良好な経過をたどった抗LGI1抗体関連脳炎の報告²⁰⁾もあり、本症例では胸腺腫再発が懸念された。経過中の悪性腫瘍検索において明らかな胸腺腫再発は認めなかったが、55歳時になって心臓縦郭側および横隔膜部に胸腺腫の再発を疑う腫瘍が指摘され、以後も慎重な経過観察が続けられている。

一方、MG症状増悪1か月後の治療介入より脳炎症状は消長を繰り返していた傍ら、MG症状は一貫して落ち着いており、MGの病勢と脳炎の病勢は必ずしも一致していなかった。その理由として2疾患の免疫治療に対する反応性の違いなどが考えられるが、解明のためには更なる症例の蓄積が待たれる。

今回我々は胸腺腫関連全身型重症筋無力症の経過中に抗VGKC複合体抗体関連脳炎を発症し、後日になり胸腺腫再発が疑われた症例を経験した。胸腺腫において抗VGKC複合体抗体関連脳炎の合併は稀であるものの、胸腺腫症例の中核神経症状を診療する際は抗VGKC複合体抗体の関与を念頭に入れる必要がある。また胸腺腫症例において抗VGKC複合体抗体が陽性であった場合は胸腺腫の再発や増悪も考慮する必要がある。

本報告の要旨は、第109回日本神経学会北海道地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- Kondo K, Monden Y. Therapy for thymic epithelial tumors: a clinical study of 1,320 patients from Japan. *Ann Thorac Surg* 2003;76:878-884.
- Nakajima J, Okumura M, Yano M, et al. Japanese Association for Research of Thymus. Myasthenia gravis with thymic epithelial tumour: a retrospective analysis of a Japanese database. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;49:1510-1515.
- Suzuki S, Utsugisawa K, Suzuki N. Overlooked non-motor symptoms in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:989-994.
- Kelesidis T, Yang O. Good's syndrome remains a mystery after 55 years: a systematic review of the scientific evidence. *Clin Immunol* 2010;135:347-363.
- Suzuki S, Utsugisawa K, Yoshikawa H. Autoimmune targets of heart and skeletal muscles in myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2009;66:1334-1338.
- Evoli A, Minicuci GM, Vitaliani R, et al. Paraneoplastic diseases associated with thymoma. *J Neurol* 2007;254:756-762.
- Kim A, Choi SJ, Kang CH, et al. Risk factors for developing post-thymectomy myasthenia gravis in patients with thymoma. *Muscle Nerve* 2021;63:531-537.
- van Sonderen A, Thijs RD, Coenders EC, et al. Anti-LGI1 encephalitis: clinical syndrome and long-term follow-up. *Neurology* 2016;87:1449-1456.
- 渡邊 修, 有村公良. 【傍腫瘍性神経症候群 診断と治療の進歩】最近の話題 抗チャネル抗体. *日内会誌* 2008;97:1838-1843.
- 渡邊 修. VGKC複合体抗体関連脳症とその周辺疾患. *Brain Nerve* 2016;68:1011-1023.
- Pippucci T, Licchetta L, Baldassari S, et al. Epilepsy with auditory features: a heterogeneous clinico-molecular disease. *Neurol Genet* 2015;1:e5.
- van Sonderen A, Schreurs MWJ, Wirtz PW, et al. From VGKC to LGI1 and Caspr2 encephalitis: the evolution of a disease entity over time. *Autoimmun Rev* 2016;15:970-974.
- 高橋幸利. 自己免疫性介在性脳炎・脳症の診断・治療スキーム. *臨床神経* 2012;52:836-839.
- 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.
- Shin YW, Lee ST, Shin JW, et al. VGKC-complex/LGI1-antibody encephalitis: clinical manifestations and response to immunotherapy. *J Neuroimmunol* 2013;265:75-81.
- Irani SR, Michell AW, Lang B, et al. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2011;69:892-900.
- Rodriguez A, Klein CJ, Sechi E, et al. LGI1 antibody encephalitis: acute treatment comparisons and outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022;93:309-315.
- Yasumizu Y, Ohkura N, Murata H, et al. Myasthenia gravis-specific aberrant neuromuscular gene expression by medullary thymic epithelial cells in thymoma. *Nat Commun* 2022;13:4230.
- Gastaldi M, De Rosa A, Maestri M, et al. Acquired neuromyotonia in thymoma-associated myasthenia gravis: a clinical and serological study. *Eur J Neurol* 2019;26:992-999.
- Satake A, Nagasaka T, Kurita T, et al. Thymoma-associated anti-LGI1 encephalitis and myasthenia gravis: a unique combination with autoantibodies. *eNeurologicalSci* 2022;27:100395.

Abstract**Thymoma-associated generalized myasthenia gravis complicated with anti-VGKC complex antibody-associated limbic encephalitis: a case report**

Ryoji Naganuma, M.D., Ph.D.¹⁾, Itaru Amino, M.D.¹⁾, Yusei Miyazaki, M.D., Ph.D.¹⁾, Sachiko Akimoto, M.D., Ph.D.¹⁾, Masaaki Niino, M.D., Ph.D.²⁾, Naoya Minami, M.D., Ph.D.¹⁾, Naotake Honma, M.D., Ph.D.,³⁾ and Seiji Kikuchi, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology, National Hospital Organization Hokkaido Medical Center

²⁾ Department of Clinical Research, National Hospital Organization Hokkaido Medical Center

³⁾ Department of Respiratory Surgery, National Hospital Organization Hokkaido Medical Center

We present a case of a 54-year-old woman. She was attending our department for thymoma-associated generalized myasthenia gravis. While she was treated with intravenous immunoglobulins for the exacerbation of myasthenic symptoms, she suddenly lost her consciousness for the first time and continued to have mild disorientation along with anterograde and retrograde amnesia afterwards. The symptoms improved after steroid pulse therapy. After searching for autoantibodies, she was diagnosed with anti-VGKC complex antibody-associated limbic encephalitis. As one-third of cases are complicated by thymoma, anti-VGKC complex antibody-positive limbic encephalitis has the aspect of a paraneoplastic neurological syndrome. In this case, masses suspected to be a recurrence of thymoma were found. In cases of thymoma, involvement of anti-VGKC complex antibodies should be considered when central nervous system symptoms appear, and when anti-VGKC complex antibodies are positive, recurrence or exacerbation of thymoma should be considered.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2023;63:754-759)

Key words: anti-VGKC complex antibody, limbic encephalitis, thymoma, myasthenia gravis
