

総 説

VGKC 複合体抗体関連疾患とアフェレシス

渡 邊 修

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経内科・老年病学

Apheresis for VGKC-Complex Antibody Associated Diseases

Osamu Watanabe

Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

Summary Representative antibodies to VGKC were first identified by radioimmunoassay of radioisotope labeled alpha-dendrotoxin-VGKCs solubilized from rabbit brains. These antibodies were found only in a proportion of patients with Isaacs' syndrome (acquired neuromyotonia). This syndrome is an autoantibody mediated disease of the peripheral nervous system characterized by muscle cramp, neuromyotonia, and hyperhidrosis. VGKC antibodies were also detected in a form of autoimmune limbic encephalitis and in Morvan's syndrome (severe insomnia with neuromyotonia and various autonomic disorders). Recent studies have indicated that the VGKC antibodies are mainly directed toward associated proteins (for example LGI-1 and CASPR-2) that complex with the 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's syndrome. Treatment of VGKC complex antibody-associated spectrum disorders is divided into two objectives: one is to control the antibody production and the other is to remove the antibodies. The former is based on high-dose corticosteroids and immunosuppressants, the latter is based on plasmapheresis.

Key words: Isaacs' syndrome, Morvan's syndrome, VGKC-complex antibody associated limbic encephalitis, immunoadsorption

1. VGKC 複合体抗体とは

この抗体は、筋けいれんを主徴とする Isaacs 症候群の病態に直接関与する自己抗体として同定された。当初、単に電位依存性カリウムチャンネル (VGKC) に対する「VGKC 抗体」と称されていた。その後、同じ抗体が、Morvan 症候群や非ヘルペス性辺縁系脳炎の一群にも検出されることが明らかになり、この抗体が関与する疾患のスペクトラムが広がった。最近の研究で VGKC は種々の分子と複合体を形成しており、自己抗体が標的とする分子が疾患毎に異なることが明らかになった。代表的な分子として leucine-rich glioma inactivated protein-1 (LGI-1) や contactin associated protein-2 (CASPR-2) がある。

「VGKC 抗体」のスクリーニング測定は、家兔脳ホモジネートを VGKC のリガンドである ^{125}I - α デンドロトキシンで標識する RIA 法で行われる。VGKC そのものに対する抗体を測定するアッセイ系としてデザインされていたが、実際は、VGKC は、LGI-1 や

CASPR2 等と複合体を形成しており、これらに対する自己抗体も検出可能で (図 1)、現在では、このアッセイ系で検出される自己抗体を総称して VGKC 複合体抗体と呼ぶ。

Isaacs 症候群における自己抗体による VGKC の機能障害のメカニズムは重症筋無力症で見られるような補体介在性のチャンネル蛋白の破壊は認められず¹⁾、またブロッキング抗体として個々のチャンネル蛋白の機能を損なうものでもない。二価の抗体と二個のチャンネル蛋白との cross-linking によりチャンネルの内在化が起これり、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^{2,3)}。これらの結果から、VGKC に関わる自己抗体はすべて IgG4 サブクラスであると考えられている。

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に関連し、海馬の neuropil に反応を示す。LGI-1 抗体陽性患者の IgG のみが、視床下部内側の ADH 分泌細胞に反応する。このために LGI-1 抗体が陽性の辺縁系脳炎では、高頻度に抗利尿ホルモン不適

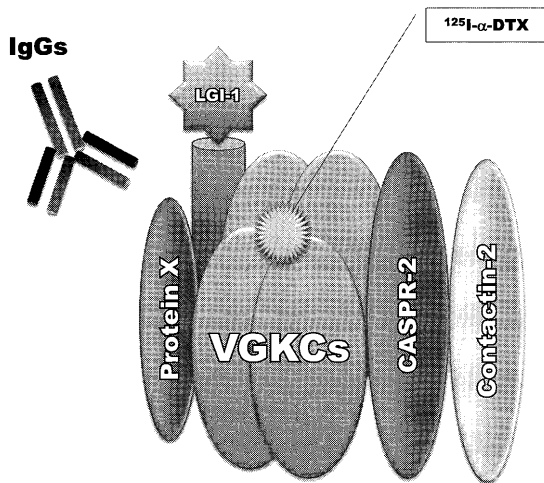


図1 VGKC 複合体

leucine-rich glioma-inactivated protein-1 (LGI-1), contactin-associated protein-2 (CASPR-2), および contactin-2 は、膜上で VGKCs と複合体を形成しており、これらの、いずれの分子に対する自己抗体も、ラジオアイソトープで標識された VGKC のアンタゴニストである α デンドロトキシン ($^{125}\text{I-}\alpha\text{-DTX}$) を用いたラジオイムノアッセイで共沈降し、VGKC 複合体抗体として測定される。

合分泌症候群 (SIADH) による低ナトリウム血症を合併すると考えられている。CASPR-2 抗体陽性例に比べて、髄液異常の頻度は低く、逆に MRI 異常信号の頻度は高い。抗核抗体や抗 TPO 抗体など他の自己抗体を合併し、自己免疫性の要素が強く、単相性であり、免疫療法の継続は不要と考えられている。一方、CASPR-2 抗体陽性例は、末梢神経の過剰興奮症状であるニューロミオトニアや神経原性疼痛、および自律神経症状・中枢神経症状を呈する Morvan 症候群と関連している。胸腺腫や肺小細胞癌など傍腫瘍性神経症候群の要素が強く、腫瘍に対するアプローチが必要とされている^{4,5)}。

2. VGKC 複合体抗体が関連する疾患群

2.1 Isaacs 症候群

Isaacs 症候群は持続性の四肢・躯幹の筋けいれん、ミオキミア (myokimia), ニューロミオトニア (neuromyotonia) を主徴とする疾患であり、1961 年に「a syndrome of continuous muscle-fibre activity」として初めて記載された。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、臨床的、薬理学的所見から、血液神経閥門のない神経終末が主な責任病変部位と考えられている。1990 年代、患者血清中に末梢神経の過剰興奮を引き起こす抗体の存在が発見され、本疾患が後天性免疫性神経疾患であることが明らかになり、

更にその後、「VGKC 抗体」が関与することが明らかになった。

Isaacs 症候群の中心となる症候は末梢運動神経の過剰興奮性によるものであり、四肢、躯幹に見られる筋けいれん、筋硬直、ニューロミオトニア (叩打性ミオトニアを認めない神経由来の筋弛緩遅延) と、ミオキミア、線維束れん縮などの不随意運動を特徴とする。持続性の筋けいれん・筋硬直は筋肥大を起こすこともあり、更に強くなると筋力低下が見られることもある。これらの運動症状は運動負荷、虚血、寒冷で増強し、睡眠でも消失しない。また遠位部の神経ブロックでも消失しないことが多く、血液神経閥門のない神経終末が主な責任病変部位と考えられている。一部の症例では、神経根ブロックで消失することもあり、同じように血液神経閥門の脆弱な神経根に障害部位が存在することもある。運動症状のみならず、疼痛、しびれ感などの感覚異常もしばしば見られる。その他に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、高体温を示す場合もある。筋けいれん・筋硬直が高度となり、疼痛とともに、歩行や体動が困難となり日常生活に重大な支障を生じる。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限局した cramp-fasciculation 症候群と呼ばれるものもある。電気生理学的にミオキミア放電 (myokymic discharges) の有無で両症候群が鑑別されるが、Isaacs 症候群のみならず、cramp-fasciculation 症候群でも「VGKC 抗体」が認められ、両症候群に質的な相違点はないと考えられている。

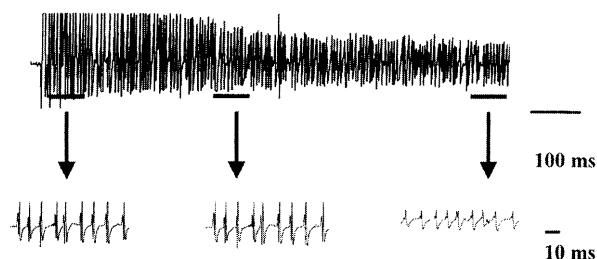
筋けいれん、筋硬直が末梢神経起源であることの確認には筋電図検査が有用であり、安静時に doublet, triplet, multiplet などのミオキミア放電や fasciculation potential, neuromyotonic discharge を認める。神経伝導検査では M 波や F 波に引き続く反復放電が見られることがある (図 2)。

軽症例では、末梢神経の Na チャネルを抑制することで過剰興奮性を抑える抗てんかん薬などによる対症療法を行う。難治症例では、血漿交換による抗 VGKC 複合体抗体の除去が、有効である。免疫グロブリン大量療法 (IVIg) については、一定の見解はない。

2.2 Morvan 症候群

Morvan 症候群は、Isaacs 症候群で見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・

A Neuromyotonic discharges



B Myokymic discharges

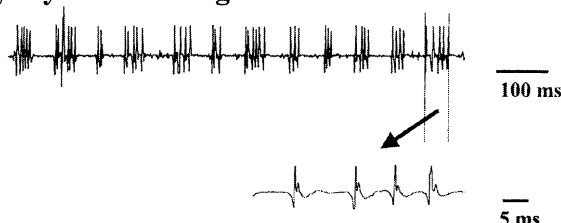


図2 ニューロミオトニア放電，ミオキミア放電

VGKC 複合体抗体陽性 Isaacs 症候群の 1 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。

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免疫性神経疾患で，1890 年に「myofibrillary chorea」と記載された。2001 年，肺腺癌を伴い，血漿交換で緩解した 76 歳男性の症例報告を端緒に「VGKC 抗体」との関連が明らかになった⁶⁾。Morvan 症候群は，極めて希な疾患で，最初の報告から 100 年以上を経過しているが，症例報告が散見されるだけで多数例の検討はされていなかった。最近の英国を中心とした 29 例（本邦の 2 例を含む）の検討で，以下のことが明らかになった⁷⁾。圧倒的に男性に多く（27/29 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認められ，およそ 6 割の患者で「足が焼けつくような」神経原性の疼痛が認められた。自律神経系の代表的な症状は，発汗過多（25/29 86.2%）と血圧変動など心血管系の不安定（14/29 48.3%）であった。中枢神経系では約 9 割の患者で不眠が認められた。腫瘍合併は 11 例（37.9%）で認められ，多くが胸腺腫であった。27 例で血清学的な検討を行ったところ，21 例で CASPR-2 抗体が，18 例で LGI-1 抗体が陽性であり，15 例では複数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 抗体に関連していた。

2.3 VGKC 複合体抗体関連辺縁系脳炎 (VGKC-LE)

Morvan 症候群で「VGKC 抗体」が陽性であることが明らかになって以来，「VGKC 抗体」と中枢神経症状，特に辺縁系症状との関連が注目されていた。2001 年，Buckley ら⁸⁾は，筋けいれんなど末梢神経の過剰興奮症状を呈さず，辺縁系脳炎の症状を呈し，「VGKC 抗体」陽性の 2 例の症例報告を行った。2004 年，Vincent ら⁹⁾は，「VGKC 抗体」陽性の辺縁系脳炎 10 例を報告した。その臨床的特徴は，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 の信号異常を認め，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もののステロイドや血漿交換，および IVIg などの免疫療法によく反応するというものであった。また Thieben ら¹⁰⁾は，「VGKC 抗体」陽性の辺縁系脳炎 7 例について，3 例で SIADH による低ナトリウム血症を認め，全例で末梢神経の過剰興奮症状は認められず，6 例で「VGKC 抗体」の減少とともに臨床症状が改善したと報告した。これをもって「VGKC 抗体」関連辺縁系脳炎 (VGKC-LE) の疾患概念が提唱された。

上述したように，同じ「VGKC 抗体」が，何故，末梢神経系，自律神経系および中枢神経系において異なる症状を惹起するのか不明であった。Isaacs 症候群，Morvan 症候群，および VGKC-LE 患者血清が異なる VGKC のサブタイプを認識するとの報告¹¹⁾があったが，決定的なものではなかった。

2010 年，ほぼ同時期に異なる 2 施設から，これらの疑問を一気に解決する breakthrough と言える報告があった。Lai ら¹²⁾は，57 例の VGKC-LE の髄液および血清を検討した結果，57 例中 55 例で LGI-1 に対する抗体が陽性であったと報告した。また，Irani ら¹³⁾は，96 例の「VGKC 抗体」陽性疾患群の血清を検討した結果，55 例で LGI-1 に対する抗体が陽性であった。VGKC そのものに対する抗体陽性例は 3 例に過ぎなかった。更に 19 例で，CASPR-2 に対する抗体が陽性であった。CASPR-2 抗体は末梢神経の過興奮性に，LGI-1 抗体は辺縁系の症状に関与する傾向にあった。また contactin-2 抗体陽性例も存在した。この結果から，彼女らは，従来，¹²⁵I- α デンドロトキシンを用いた RIA 法で測定していた自己抗体は，VGKC そのもののみならず，LGI-1，CASPR-2，および contactin-2 を標的とするポリクローナルな抗体で，VGKC

複合体抗体と呼ぶべきで, Isaacs 症候群, Morvan 症候群, VGKC-LE を包括して, VGKC 複合体抗体関連症候群という疾患概念を提唱した. この段階で, Isaacs 症候群は, Kv 抗体または CASPR-2 抗体, Morvan 症候群は CASPR-2 抗体, VGKC-LE は LGI-1 抗体と症候と自己抗体の関連性が明確になった.

3. VGKC 複合体抗体関連疾患と血漿交換療法

VGKC 複合体抗体関連疾患においては, 自己抗体そのものが直接病態に関与しており, 血液浄化療法による抗体除去が有用である.

Isaacs 症候群, Morvan 症候群, 辺縁系脳炎例のいずれにおいても血液浄化療法が有用であるとされているが, 先行研究の海外の報告はすべて単純血漿交換についての報告である. 本邦で頻用される二重濾過法や免疫吸着法 (IAPP) についていずれも症例報告ではあるが, 有用であるとの報告がある^{14,15)}. IAPP で使用されるトリプトファンカラムは, IgG4 の除去率は極めて低いとされているが, 処理量を工夫することで十分は除去が可能となる. IAPP が著効した IS 症例を呈示する.

症例は 26 歳の女性. 主訴は, 下肢の倦怠感, 入浴・運動後の筋けいれん. 家族歴・既往歴・生活歴に特記事項はない. 2 年前より, 右優位の両下肢のだるさ, 両下肢・両手指末梢のしびれに加え, 入浴後や運

動後の有痛性筋けいれんが出現するようになった. 1 年前に Isaacs 症候群を疑われ, フェニトインを服用し, 症状は一時改善したが, しばらくして, 両下肢の異常感覚や睡眠時も大腿にミオキミアが出現するようになった. VGKC 複合体抗体陽性 (229 pM) であり, IAPP 施行目的で当科に入院した. 夜間の発汗過多と体温上昇 (37.1~37.6°C) を認め, 神経学的には手指の開排制限 (ニューロミオトニア), 下肢の触覚・振動覚の低下, 四肢の異常感覚を認め, 四肢腱反射は亢進していた. 針筋電図では, 明らかな myokymic discharges などは認めなかったが, F 波後に刺激誘発性の反復放電が認められた (図 3). 1 回処理量を 500 ml に制限した IAPP を計 5 回施行したところ, VGKC 複合体抗体の低下と連動した症状の改善を認めた (図 4). 一般的に IAPP (トリプトファンカラム) では, IgG の各サブクラスの除去率は, IgG1 の 80% 程度に対して, IgG2 : 10%, IgG3 : 7%, IgG4 : 2% 程度と IgG1 以外では著しく低いとされている¹⁶⁾. 血漿処理量として 500~1,000 ml が最も抗体除去効率が高いとした免疫性神経疾患に関する調査研究班平成 20 年度班会議報告に基づき, 血漿処理量 500 ml にて IAPP を行い, 免疫吸着前後の IgG 及び VGKC 複合体抗体の経時変化を検討した. VGKC 複合体抗体は図 4 に示す経過で低下したが, 5 回の IAPP 前後での IgG 各サブクラスでの前値, 後値, および除去率は, IgG1

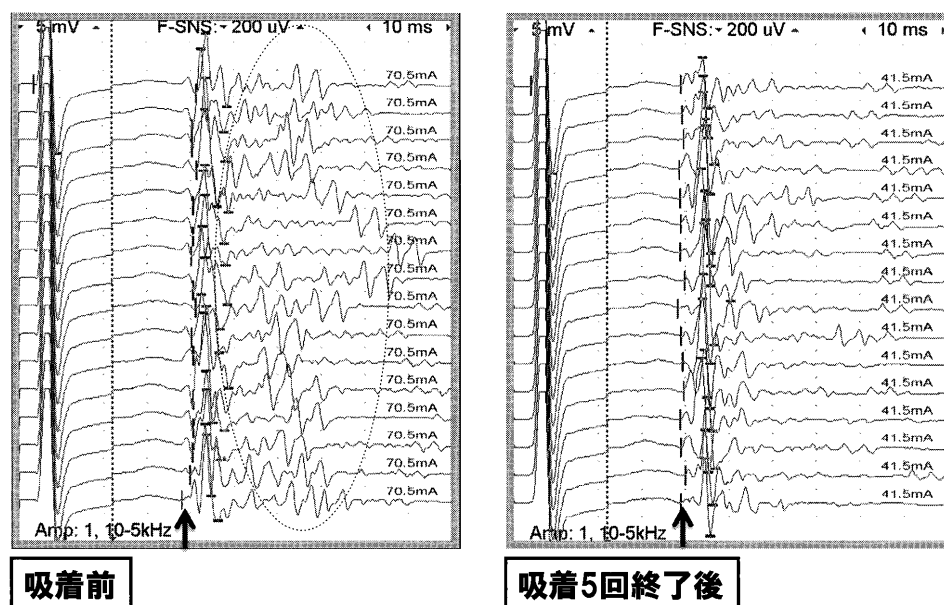


図 3 Isaacs 症候群自験例に認められた刺激誘発性の反復放電

免疫吸着前認めていた F 波 (↑) 誘発後の反復放電 SIRD (stimulus induced repetitive discharge: 破線) は, 吸着後では頻度が減少し持続が短縮した. 末梢神経興奮性の改善を示唆している. 後脛骨筋記録. 腓骨神経においても同様に F 波後の SIRD の消失を認めた.

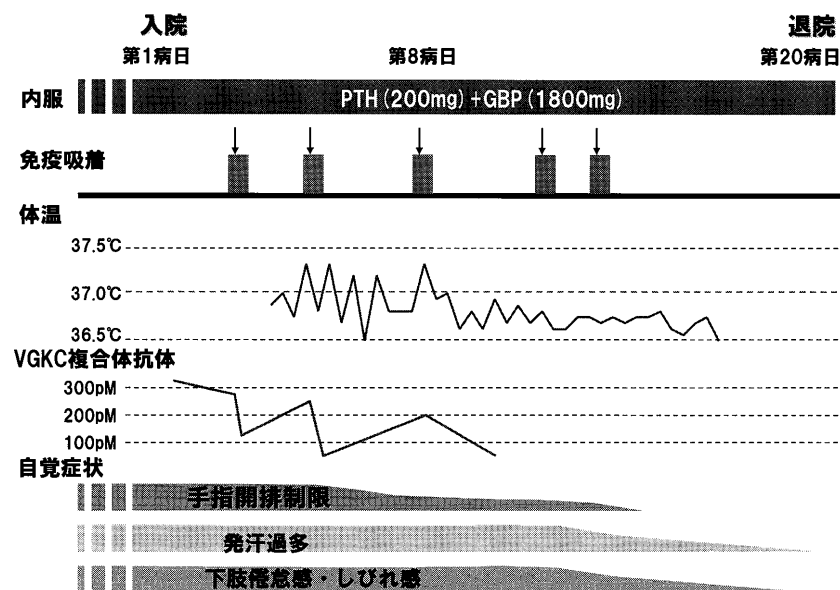


図4 Isaacs 症候群自験例の経過

免疫吸着療法2回目終了後より手指開排制限の改善を認め、4回目終了後より夜間体温上昇の消失し、発汗過多、下肢倦怠感、しびれ感の諸症状は改善した。PTH：フェニトイン、GBP：ガバペンチン。

(635 mg/dl→262 mg/dl) : 58.7%, IgG2 (467 mg/dl→246 mg/dl) : 47.3%, IgG3 (12.0 mg/dl→5.7 mg/dl) : 52.5%, IgG4 (52.4 mg/dl→31.1 mg/dl) : 40.6% であり、いずれのIgG サブクラスにおいても40～50%程度の吸着率であった。Isaacs 症候群に認めるVGKC 複合体抗体はIgG4に属すると考えられており、これらの結果よりVGKC 複合体抗体の除去においてIAPPが有効であることが示唆された。

4. むすびにかえて

VGKC 複合体抗体が、直接病態に関与する疾患は、末梢神経系の過剰興奮による筋けいれんを主徴とするIsaacs 症候群、末梢神経に加え、自律神経系の異常や不眠などの中枢神経障害を呈するMorvan 症候群、および亜急性の経過で健忘、失見当識障害、SIADHによる低ナトリウム血症を呈する辺縁系脳炎まで広いスペクトラムを呈する。ステロイドを中心とする免疫療法に加えて、血液浄化療法による抗体除去も治療の選択肢となる。除去の対象となる抗体はIgG4と想定されているので、IAPPを選択する場合は、血漿処理量を工夫する必要がある。

稿を終えるにあたり、共同研究者の生理学研究所教授・深田正紀先生、貴重な検体・診療情報を提供いただいた全国の先生方に深謝いたします。研究協力者で

ある当科の高嶋 博先生、高田良治先生、道園久美子先生、松浦英治先生、ご指導いただいた医療法人三州会大勝病院院長・有村公良先生に感謝いたします。

本稿は、厚生労働省難治性疾患等克服研究事業「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、疫学及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析および新規抗原の解明」）の助成をもとに執筆した。

なお、当科では、VGKC 複合体抗体の測定（RIA法）を受託している（照会先：vgkckufm@yahoo.co.jp）。

著者の利益相反（conflict of interest: COI）開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし。

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**: 1439-46
- 2) Nagado T, Arimura K, Sonoda Y, et al: Potassium current suppression in patients with peripheral nerve hyperexcitability. *Brain* 1999; **122**: 2057-66
- 3) Tomimitsu H, Arimura K, Watanabe O, et al: Mechanism of action of voltage-gated K⁺ channel antibodies in acquired neuromyotonia. *Ann Neurol* 2004; **56**: 440-4
- 4) Vincent A, Bien CG, Irani SR, et al: Autoantibodies associated with diseases of the CNS: New developments and future challenges. *Lancet Neurol* 2011; **10**: 759-72

- 5) Lancaster E, Huijbers MG, Bar V, et al: Investigations of Caspr2, an autoantigen of encephalitis and neuromyotonia. *Ann Neurol* 2011; **69**: 303-11
- 6) 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**: 2417-26
- 7) Irani SR, Pettingill P, Kleopa K, et al: Morvan syndrome: Clinical and serological observations in 29 cases. *Ann Neurol* 2012; **72**: 241-55
- 8) Buckley C, Oger J, Clover L, et al: Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2001; **50**: 73-8
- 9) Vincent A, Buckley C, Scgiet, et al: Potassium channel antibody-associated encephalopathy: A potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004; **127**: 701-12
- 10) Thieben MJ, Lennon VA, Boeve BF, et al: Potentially reversible autoimmune limbic encephalitis with neuronal potassium channel antibody. *Neurology* 2004; **62**: 1177-82
- 11) Kleopa KA, Elman LB, Lang B, et al: Neuromyotonia and limbic encephalitis sera target mature Shaker-type K⁺ channels: Subunit specificity correlates with clinical manifestations. *Brain* 2006; **129**: 1570-84
- 12) 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**: 776-85
- 13) 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**: 2734-48
- 14) Tanosaki M, Baba M, Miura H, et al: Reversible F-wave hyperexcitability associated with antibodies to potassium channels in Isaacs' syndrome. *Eur J Neurol* 1999; **6**: 95-8
- 15) Nakatsuji Y, Kaido M, Sugai F, et al: Isaacs' syndrome successfully treated by immunoadsorption plasmapheresis. *Acta Neurol Scand* 2000; **102**: 271-3
- 16) Jiménez Klingberg C, Borberg H: Comparison of protein A- and tryptophan-conjugated polyvinyl alcohol gel columns with an anti-human immunoglobulin antibody adsorber. *Current Advances in Therapeutic Plasmapheresis* 1995; 83-93