

意識消失発作と慢性進行性記憶障害を呈した抗 leucine-rich glioma-inactivated 1 抗体陽性辺縁系脳炎の 1 例

谷口 洋^{1)*} 平井 利明¹⁾ 栗田 正¹⁾ 持尾聰一郎²⁾

要旨：症例は 55 歳の女性である。意識消失と痙攣で発症し、10 カ月後から発作が頻回になり、記憶障害も加わった。発症 11 カ月後に全身痙攣で入院となった。痙攣は抗てんかん薬で消失したが、記憶障害が続いた。髄液一般所見は正常だが、頭部 MRI で両側側頭葉内側面に T₂ 高信号域をみとめた。辺縁系脳炎の原因を検索し、髄液中抗 leucine-rich glioma-inactivated 1 (LGI1) 抗体が陽性と判明した。悪性腫瘍の合併は無かった。副腎皮質ステロイドで症状は改善した。本邦で抗 LGI1 抗体を同定した辺縁系脳炎の報告は過去に無く、貴重な症例と考えて報告した。

(臨床神経 2011;51:774-776)

Key words：辺縁系脳炎, 自己免疫性脳炎, 抗voltage-gated potassium channel (VGKC) 抗体, 抗leucine-rich glioma-inactivated 1 (LGI1) 抗体

はじめに

辺縁系脳炎は大脳辺縁系の障害により、意識障害、記憶障害、情動障害、てんかんなどを呈する。原因は多岐にわたるが、近年では各種自己抗体の関与が示されている。2010 年に米国と英国の研究グループから相次いで抗 leucine-rich glioma-inactivated 1 (LGI1) 抗体陽性の辺縁系脳炎が報告された¹⁾²⁾。今回われわれは、同抗体陽性の本邦初報告例を経験したので報告する。

症 例

患者：55 歳、女性

主訴：意識消失、痙攣、記憶障害

既往歴、家族歴：特記事項なし。

現病歴：2009 年 11 月、突然の意識消失後に約 5 分間の全身痙攣をみとめた。2010 年 2 月にも同様の発作があり、当院を受診した。脳波検査では左側優位に 3~5Hz の高振幅徐波の混入をみとめた。頭部 MRI の fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) 画像で左側頭葉内側面に高信号をみとめた。神経膠腫などによる症候性てんかんがうたがわれたが神経所見に異常なく、バルプロ酸の内服で経過観察とした。同剤で意識消失や痙攣発作がなくなり、7 月に内服を自己中断した。9 月から記憶がない時が度々あり、バルプロ酸を再開し

た。しかし、症状の改善無く、また記憶障害をみとめた。10 月某日に意識障害と全身痙攣をみとめ入院となった。

入院時現症：血圧 103/63mmHg, 脈拍 70 回/分, 整, 体温 36.6 度であった。皮疹やリンパ節腫脹はなく、胸腹部に異常をみとめなかった。神経学的所見では、意識は Japan coma scale 300 で、痙攣は消失していたが気管挿管となった。抜管後の第 6 病日では、意識清明だが見当識障害と記憶障害をみとめた。mini-mental state examination (MMSE) は 25 点であった。脳神経系に異常なく、病的反射、感覚障害、失調などもみとめなかった。

入院時検査所見：一般血液検査では WBC 13,000/ μ l と高値だが CRP は 0.1mg/dl だった。血清ナトリウム値は 136 mmol/l だった。甲状腺機能は正常だが、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体が 27IU/ml (正常値：15IU/ml 以下) と陽性だった。抗核抗体, MPO-ANCA, PR3-ANCA, 抗 GAD 抗体はいずれも陰性だった。髄液検査は細胞数 0/ μ l, 蛋白 34mg/dl, 糖 72mg/dl, IgG index 0.40 と正常だった。脳波検査では発作性放電はないが、しばしば前方優位に高振幅徐波が混入した。頭部 MRI の FLAIR 画像では左側頭葉内側面の高信号と腫脹をみとめた。また、新たに右側頭葉内側面にも高信号をみとめた (Fig. 1)。

入院後経過：プロポフォールとフェニトインの投与で痙攣は出現せず、第 3 病日に人工呼吸器を離脱し、抜管した。その後もフェニトイン内服で痙攣はなかった。頭部 MRI から辺縁系脳炎と診断し、第 7 病日からアシクロビルを投与した。しか

*Corresponding author: 東京慈恵会医科大学附属柏病院神経内科 [〒277-8567 千葉県柏市柏下 163 番地—1]

¹⁾東京慈恵会医科大学附属柏病院神経内科

²⁾東京慈恵会医科大学附属病院神経内科

(受付日：2011 年 4 月 1 日)



Fig. 1 Brain MRI after admission.

Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) imaging (Axial, 1.5T; TR 10,000ms, TE 120ms) shows high intensity areas in the medial parts of the both temporal lobes.

し、記憶障害の改善なく、髄液の単純ヘルペスウイルス DNA も陰性であり同剤を中止した。第 13 病日からステロイドパルス療法（メチルプレドニゾン 1g/日×3 日）を 1 週間毎に 3 クール施行したところ、記憶障害は徐々に改善し、大部屋での生活が可能となった。Pennsylvania 大学に依頼したところ、髄液の抗 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体抗体、抗 α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) 受容体抗体、抗 GABA_B 受容体抗体は陰性だが、抗 LGII 抗体が陽性であった。抗電位依存性カリウムチャネル（voltage-gated potassium channel : VGKC）抗体は測定しなかった。プレドニゾン 30mg/日内服で第 38 病日に退院となった。他院で PET を施行したが悪性腫瘍をみとめなかった。退院 2 カ月後には家事や買い物ができるようになり、MMSE は 29 点になった。意識消失発作や痙攣も再発しなかった。

考 察

本例は意識消失と痙攣で発症し、10 カ月目から記憶障害を呈した。頭部 MRI で側頭葉の異常信号をみとめ辺縁系脳炎と診断した。ステロイドへの反応は良好だった。悪性腫瘍の合併は無く、髄液で抗 LGII 抗体が陽性から同抗体による辺縁系脳炎と診断した。

LGII は神経膠芽腫の細胞株において発現が低下している遺伝子の産物として同定された³⁾。その後、家族性側頭葉てんかん家系で LGII 変異が報告された⁴⁾。近年、更に研究が進み、LGII がシナプス間隙に分泌され、a disintegrin and metalloproteinase (ADAM) 22, ADAM23 と複合体を形成し、ポストシナプスの AMPA 受容体の機能を制御していることが明らかになった⁵⁾。またプレシナプスの VGKC の機能への関与も報告された⁶⁾。

抗 VGKC 抗体は辺縁系脳炎への関与が示唆されてきた⁷⁾。しかし、抗 VGKC 抗体は神経性強直症や Morvan 症候群でも検出され、同じ抗体で違う症状を示すことから、VGKC が真の標的抗原なのか疑問視されていた¹⁾。2010 年に抗 VGKC 抗体陽性辺縁系脳炎の血清や髄液から抗 LGII 抗体が検出されたことが相次いで報告され、様々な免疫学的手法から VGKC でなく LGII が辺縁系脳炎における標的抗原であることが明らかにされた¹⁾²⁾。抗 LGII 抗体陽性辺縁系脳炎の特徴は、男性に多い、低ナトリウム血症が多い、髄液異常は多くない、悪性腫瘍の合併は少ないことが挙げられた¹⁾²⁾。ステロイド、ガンマグロブリンなどの治療への反応は良いとされた¹⁾。本邦でも抗 VGKC 抗体陽性辺縁系脳炎の報告は散見されるが、今後、抗 LGII 抗体が測定されて、その特徴がより明らかになることが期待される。

謝辞：各種抗体を測定いただいた Pennsylvania 大学の Dalmau 先生に感謝申し上げます。

本論文の要旨は第 196 回日本神経学会関東甲信越地方会（2011 年 3 月）で発表した。

※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) Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, et al. Investigation of LGII as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol* 2010;9:776-785.
- 2) 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.
- 3) Chernova OB, Somerville RPT, Cowell JK. A novel gene, LGII, from 10q24 is rearranged and downregulated in malignant brain tumors. *Oncogene* 1998;17:2873-2881.
- 4) Kalachikov S, Evgrafov O, Ross B, et al. Mutations in LGII cause autosomal-dominant partial epilepsy with auditory features. *Nat Genet* 2002;30:335-341.
- 5) Fukata Y, Lovero KL, Iwanaga T, et al. Disruption of LGII-linked synaptic complex causes abnormal synaptic transmission and epilepsy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107:3799-3804.
- 6) Schulte U, Thumfart JO, Klocker N, et al. The epilepsy-linked Lgi1 protein assembles into presynaptic Kv1 channels and inhibits inactivation by Kv β 1. *Neuron* 2006;49: 697-706.
- 7) 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.

Abstract**A case of limbic encephalitis associated with leucine-rich glioma-inactivated 1 antibody**

Hiroshi Yaguchi, M.D.¹⁾, Toshiaki Hirai, M.D.¹⁾, Akira Kurita, M.D.¹⁾ and Soichiro Mochio, M.D.²⁾

¹⁾Department of Neurology, The Jikei University Kashiwa Hospital

²⁾Department of Neurology, The Jikei University School of Medicine

We report a 55-year-old woman with limbic encephalitis associated with leucine-rich glioma-inactivated 1 (LGI1) antibody. She first developed a generalized seizure, following by consciousness loss. Although anticonvulsant was initially effective, she began to present frequently with seizure and memory impairment. After eleven months from onset, she was admitted due to generalized seizure. Neurological examination after recovering from the treatment with anesthetic agent demonstrated disorientation and memory impairment. Cerebrospinal fluid analysis was unremarkable. MR brain FLAIR imaging demonstrated high intensity lesions in the medial parts of the both temporal lobes, suggesting limbic encephalitis. There were no signs of malignant tumor detected on systemic examination. LGI1 antibody was positive in the cerebrospinal fluid and we finally diagnosed this patient as having limbic encephalitis associated with LGI1 antibody. She demonstrated a good response to steroid therapy and was discharged after one month.

(Clin Neurol 2011;51:774-776)

Key words: limbic encephalitis, autoimmune encephalitis, Anti-voltage-gated potassium channel antibody, Anti-leucine-rich glioma-inactivated 1 antibody
