

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

抗グリシン受容体抗体関連疾患の臨床スペクトラム

飯塚 高浩¹⁾ 富永奈保美¹⁾ 金子淳太郎¹⁾

要旨：2008 年以降, 抗グリシン受容体 (GlyR) 抗体陽性例が報告されている。自験例 2 例をふくめた 28 例 (男性 17 例, 発症年齢 1 ~ 75 歳, 中央値 47 歳) を検討した。内訳は PERM17 例, 典型的 Stiff-person 症候群 (SPS) 5 例, SPS 亜型 5 例, 視神経萎縮 1 例。9 例に抗 GAD 抗体をみとめ, 甲状腺炎 5 例, 糖尿病 3 例, 胸腺腫 3 例, アジソン病 2 例を随伴していた。免疫療法あるいは胸腺腫摘出術を受けた 21 例は改善したが, 免疫療法を受けなかった 6 例中 2 例は死亡あるいは心停止にいたった。本抗体は脳幹および脊髄の GlyR を抑制し, α 運動ニューロンの過剰発火と各種入力刺激に対する過剰反応を誘発させていると推測する。

(臨床神経 2013;53:1063-1066)

Key words : グリシン受容体, stiff-person 症候群, ミオクロヌス, 固縮, 驚愕反応

はじめに

2008 年, 抗グリシン受容体 (GlyR) 抗体を有する progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus (PERM) の 54 歳男性例が, Oxford 大学の Vincent らのグループから報告された¹⁾。PERM は 1970 年代から報告されてきているまれな疾患であり, stiff-person 症候群 (SPS) の亜型と考えられており, 四肢・体幹の筋硬直に加え, 眼球運動障害, 嚥下障害, hyperekplexia, myoclonus, 錐体路徴候あるいは自律神経障害をとともなう重篤な疾患である²⁾。SPS や PERM では抗 glutamic acid decarboxylase (GAD) 抗体がしばしば検出されるが, 抗 GAD 抗体は細胞質内抗原に対する抗体であり, pathogenic な抗体であるか結論が出ていない³⁾。一方, 抗 GlyR 抗体は抗細胞表面抗原抗体であり, pathogenic な抗体である可能性が高い。

最初に報告された症例は, 抗 GAD 抗体陰性であったが, hyperekplexia を有していた¹⁾。遺伝性 hyperekplexia は, GlyR 遺伝子変異によって生じることから, Vincent らは GlyR に着目し, 本抗体測定法を確立した。その後, Dalmau らの施設でも抗体測定が可能となり, 2012 年 10 月, Mayo Clinic と Barcelona 大学の共同研究結果が報告された⁴⁾。本稿では, 抗 GlyR 抗体関連疾患の臨床スペクトラムについて述べる。

抗体測定法

GlyR は 2 個の α_1 subunit と 3 個の β subunit の 5 量体で構成されているイオン型受容体である。抗 GlyR 抗体は, HEK293 細胞にヒトの GlyR の α_1 subunit をコードしている

cDNA を遺伝子導入し, α_1 subunit を細胞表面に発現させ, 免疫蛍光染色法によって測定されている^{1) 2)}。Vincent らは, EGFP で標識した α_1 subunit を HEK293 細胞に遺伝子導入し, 固定・膜処理せずに患者抗体と反応させる unfixed non-permeabilized 法をもちいている (Fig. 1 上段)。一方, Dalmau らは, EGFP 標識せずに α_1 subunit を HEK293 細胞に遺伝子導入し, 固定・膜処理後に患者抗体と反応させる fixed permeabilized 法をもちいている (Fig. 1 下段)。抗 NMDA 受容体抗体のばあいは NR1 と NR2 subunit 両方を細胞に発現させているが, 抗 GlyR 抗体では α_1 subunit のみを発現させており, β subunit は発現させていない。したがって, 現在まで報告されている抗体はすべて α_1 subunit に対する抗体である。

臨床像

2013 年 5 月時点で, 学会抄録もふくめると約 40 例の本抗体陽性例が報告されている。自験例 2 例をふくめた 28 例の臨床像を検討した^{1) 4) ~ 10)}。内訳は, 男性 17 例, 女性 11 例, 発症年齢 1 ~ 75 歳 (中央値 47 歳)。臨床病型を, McKeon らの論文に基づいて分類すると⁴⁾, PERM (17 例), classic SPS (5 例), variant SPS (5 例), isolated hyperekplexia (0 例) およびその他 (1 例) に分けることができた。その他の 1 例は, 筋硬直のない進行性視神経萎縮を生じた 42 歳男性である⁴⁾。抗 GAD 抗体は 28 例中 9 例 (32%) にみとめ, 甲状腺炎 (5 例), 1 型糖尿病 (3 例), アジソン病 (2 例) を随伴していた。胸腺腫を 3 例にみとめ, いずれも胸腺腫摘出後に改善した。21 例 (75%) はステロイドパルス療法 (IVMP), 免疫グロブリン大量療法 (IVIg), 血漿交換あるいはシクロフォスファミド大量療法 (IVCPM) など免疫療法や胸腺摘出術を受け改善したが, 長期経過後に再発する症例もいた。一方, 免疫療

¹⁾ 北里大学医学部神経内科学 [〒 252-0374 神奈川県相模原市南区北里 1-15-1]

(受付日 : 2013 年 5 月 30 日)

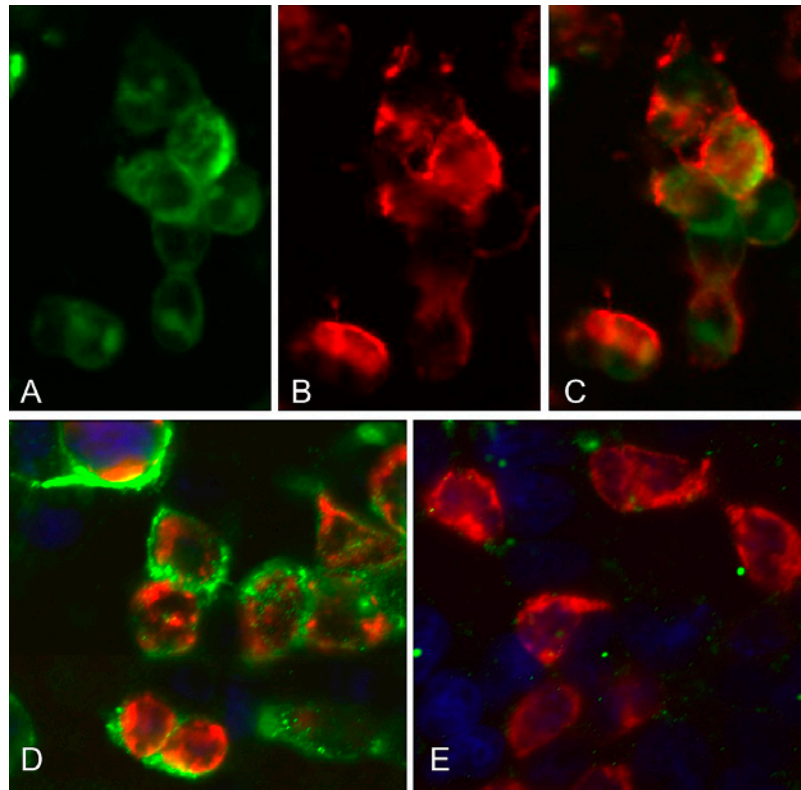


Fig. 1 抗グリシン受容体抗体の測定法.

上段の Vincent らの方法では、EGFP を α_1 subunit に遺伝子レベルで融合させ、HEK293 細胞に遺伝子導入し、EGFP で標識した α_1 subunit を発現させる (A : 緑色)。細胞が生きている状態で患者抗体と反応させ、細胞を固定し膜処理をした後、Alexia Fluor®568 標識抗ヒト IgG 抗体 (B : 赤色) と反応させ抗体を判定している。C は A と B をマージさせた画像である。

下段の Dalmau らの方法では、EGFP で標識せずに α_1 subunit の cDNA を含有する plasmid (pRK5) を HEK293 細胞に遺伝子導入し、24 時間培養後、細胞を固定・膜処理し、患者抗体と α_1 subunit に対するモノクローナルマウス IgG と反応させ、その後 Alexa Fluor® 488 標識抗ヒト IgG 抗体 (緑色) と Alexa Fluor® 594 標識抗マウス IgG 抗体 (赤色) で標識する。患者血清では細胞表面が緑色に発色しており、抗 GlyR 抗体が存在していることがわかる (D)。対照血清中には抗体は存在しない (E)。

上段は自験例 1⁸⁾、下段は自験例 2 の血清をもちいて測定している。図 A～C は Vincent 教授から、図 D、E は Dalmau 教授から提供された写真である。

法を受けなかった 6 例中 60 歳男性は心停止にいたり植物状態となり、痙攣で急性発症した 28 歳男性は発症 2 ヶ月後に死亡した。この症例は抗 NMDA 受容体抗体も有していた。

われわれも、本抗体が検出された PERM を 2 例経験した。1 例は、高力価の抗 GAD 抗体 (34,300 U/ml) を同時に有していた 61 歳女性であり、myoclonus をともなう脊髄炎様症状で発症し、その後破傷風類似の開口障害、嚥下障害、眼球運動障害および全身の筋硬直が出現した (Fig. 2)⁸⁾。IVMP と IVIg を併用し、その後ステロイドとサイクロスポリンの内服療法を継続し寛解にいたった。もう 1 例は、開口障害出現 5 ヶ月後、myoclonus、painful spasm および hyperekplexia を生じた 61 歳男性である。抗 GAD 抗体は陰性であったが、本抗体が検出されたことから、IVMP、IVIg に引き続き IVCPM を早期に施行し短期間に改善した。

病態

GlyR は脳幹および脊髄に主に発現しているイオン型受容体で、グリシンが結合し、Cl⁻ イオンが細胞内に流入することにより、シナプス後膜の興奮性を抑制している。GlyR の α subunit が agonist と antagonist の結合部位を有しているが、 β subunit は gephyrin と結合し、シナプス後膜における受容体のクラスター形成に重要な役割を果たしている。 α subunit は $\alpha 1 \sim \alpha 4$ までわかれているが、成人では α_1 subunit で構成されている。本抗体は α_1 subunit を認識しているが、真の抗原エピトープはまだ同定されていない。

GlyR は脊髄前角および後角細胞、脳幹の橋網様体、三叉神経主知覚核、三叉神経運動核、三叉神経脊髄路核、外転神経核、顔面神経核、前庭神経核、蝸牛神経核、迷走神経背側運動核、疑核、孤束核、舌下神経核や外側楔状束核に発現している。その他、網膜にも豊富に分布している。本抗体の作



Fig. 2 自験例 1 の顔面頸部の筋硬直.

顔面表情筋および広頸筋は持続的に収縮し、stiff face を呈している (A). 頭部前屈は制限されており、胸鎖乳突筋も肥大している (B). 頭部後屈は可能である (C) (文献 8 より引用)

用機序は明らかにされていないが、臨床症候から GlyR 機能を抑制していると推測される。GlyR が抑制されることにより、筋紡錘や皮膚刺激のみならず、光・音刺激、さらには情動変化もふくめた感覚入力刺激に対する過剰反応が誘発されやすくなると推測する。また、開口障害や顔面四肢体幹筋の持続性硬直は、脳幹や脊髄の α 運動ニューロンの持続性過剰発火によって生じていると考えられる。その他、外転神経核や前庭神経核もグリシン作動性ニューロンからの抑制性入力を受けている。側方注視を円滑に遂行するためには対側の外転神経核が抑制されなければならない。本抗体によって抑制されないため、側方注視麻痺を生じるのではないかと推測する⁸⁾。核上性麻痺⁹⁾や眼振⁸⁾も生じることから、障害の部位や程度によって様々な眼球運動障害が生じると推測される。

最後に

McKeon らは、classic SPS47 例中 4 例 (9%)、variant SPS30 例中 5 例 (17%)、PERM3 例中 1 例 (33%) に本抗体が検出されたと報告した⁴⁾。本抗体陽性者の約 3 割に抗 GAD 抗体をみとめることから、抗 GAD 抗体の有無に関係なく、症候学的に SPS の亜型や PERM をうたがったばあいには本抗体を測定すべきである。また、主に髄内産生されていることから、血清のみでなく髄液中の抗体も測定すべきである。Vincent らは、本抗体陽性の後天性 hyperekplexia を報告している。また、2013 年 3 月本抗体陽性の seronegative NMO (2 例) も AAN 学会で報告されており、本抗体に関連する臨床像は多彩であると考えられる。現在 GlyR の β subunit や glycine transporter に対する抗体もふくめ精力的に研究が進められており、さらなる事実が明らかにされることを期待する。

※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) Hutchinson M, Waters P, McHugh J, et al. Progressive encephalomyelitis, rigidity, and myoclonus: a novel glycine receptor antibody. *Neurology* 2008;71:1291-1292.
- 2) Whiteley AM, Swash M, Urich H. Progressive encephalomyelitis with rigidity. *Brain* 1976;99:27-42.
- 3) Vincent A. Stiff, twitchy or wobbly: are GAD antibodies pathogenic? *Brain* 2008;131:2536-2537.
- 4) McKeon A, Martinez-Hernandez E, Lancaster E, et al. Glycine receptor autoimmune spectrum with stiff-man syndrome phenotype. *JAMA Neurol* 2013;70:44-50.
- 5) Mas N, Saiz A, Leite MI, et al. Antiglycine-receptor encephalomyelitis with rigidity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:1399-1401.
- 6) Piotrowicz A, Thümen A, Leite MI, et al. A case of glycine-receptor antibody-associated encephalomyelitis with rigidity and myoclonus (PERM): clinical course, treatment and CSF findings. *J Neurol* 2011;258:2268-2270.
- 7) Turner MR, Irani SR, Leite MI, et al. Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus: glycine and NMDA receptor antibodies. *Neurology* 2011;77:439-43.
- 8) Iizuka T, Leite MI, Lang B, et al. Glycine receptor antibodies are detected in progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus (PERM) but not in saccadic oscillations. *J Neurol* 2012;259:1566-1573.
- 9) Peeters E, Vanacker P, Woodhall M, et al. Supranuclear gaze palsy in glycine receptor antibody-positive progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus. *Mov Disord* 2012;27:1830-1832.
- 10) Damásio J, Leite MI, Coutinho E, et al. Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus: the first pediatric case with glycine receptor antibodies. *JAMA Neurol* 2013;70:498-501.

Abstract**Clinical spectrum of anti-glycine receptor antibody-associated disease**Takahiro Iizuka, M.D.¹⁾, Naomi Tominaga, M.D.¹⁾ and Juntaro Kaneko, M.D.¹⁾¹⁾Department of Neurology, Kitasato University, School of Medicine

Anti-glycine receptor (anti-GlyR) antibodies were first reported in 2008 in a case of progressive encephalomyelitis with myoclonus and rigidity (PERM), which is a variant of stiff-person syndrome (SPS). After that, the antibodies have been studied extensively. At least 40 patients have been reported or presented until May 2013. We reviewed 28 patients (median age 47 years, range 1 to 75 years), whose clinical data are available. Seventeen patients (60%) were male. We classified clinical phenotype into PERM (17), classic SPS (5), variant SPS (5), and others (1: progressive optic atrophy). Nine patients (32%) had ant-GAD antibodies. Accompanied diseases included thyroiditis (5), diabetes mellitus (3), thymoma (3), and Addison's disease (2). Twenty-one patients (75%) treated with immunotherapy or thymectomy improved, but two of six patients without immunotherapy died or developed cardiac arrest. The clinical features suggested that antibody-mediated inhibition of the GlyR on the brainstem nuclei or spinal inhibitory interneurons may cause continuous firing of α motor neurons and paroxysmal excessive response to a variety of afferent impulses, leading to increased stiffness, brainstem signs, trismus, myoclonus, painful spasms or hyperekplexia. Phenotype associated with the anti-GlyR antibodies may be broader than previously thought, but among those PERM is the most common phenotype.

(Clin Neurol 2013;53:1063-1066)

Key words: glycine receptor, stiff-person syndrome, myoclonus, rigidity, hyperekplexia
