

抗 IgLON5 抗体関連疾患の臨床像

下畑 享良^{1)*} 木村 暁夫¹⁾

要旨：抗 IgLON5 抗体関連疾患は、2014 年に睡眠時随伴症、閉塞性睡眠時無呼吸症候群などの睡眠障害と、タウオパチーを示唆する病理所見を呈する疾患として報告された。これまで八つの臨床病型が報告されている。睡眠時随伴症と閉塞性睡眠時無呼吸症候群を合併する患者、また運動異常症、運動ニューロン病、認知症患者において特徴的な睡眠時随伴症を合併する場合は、血清ないし脳脊髄液の抗 IgLON5 抗体を測定することが望ましい。一般に予後は不良であるが、免疫療法により改善する症例も報告されており、早期診断による病初期からの免疫療法が、予後を改善する可能性がある。

(臨床神経 2021;61:825-832)

Key words：抗 IgLON5 抗体関連疾患、睡眠時随伴症、運動異常症、タウオパチー、免疫療法

はじめに

抗 IgLON5 抗体関連疾患は、2014 年に睡眠時随伴症、閉塞性睡眠時無呼吸症候群などの睡眠障害と、タウオパチーを示唆する病理所見を呈する疾患として報告された¹⁾。その後、きわめて多彩な臨床病型を呈する疾患であることが明らかにされた。いまだ概念が混沌としており、今後、その概念が変遷するかもしれないが、現時点での共通認識として疾患の理解を共有する意義があると思われる。本稿では、本症の発見の経緯から臨床病型、検査所見、病態、および免疫療法と予後について示す。とくにどのような症例で本症を疑い、抗 IgLON5 抗体を測定するかを提示したい。

原著症例

2014 年、スペインの Sabater らは、睡眠時の異常運動と行動、睡眠時無呼吸、喉頭喘鳴を呈する 8 名の患者を報告した¹⁾。6 名は慢性的経過を呈し、発症から死亡または最後の受診までの期間は中央値 5 年であった。4 名は睡眠障害で発症、主徴とし、2 名は歩行障害が先行し、その後、球麻痺、運動失調または舞踏運動を呈した。5 名では眼球運動異常を認めた。

ビデオ終夜ポリソムノグラフィー (video polysomnography, 以下 V-PSG と略記) では、閉塞性睡眠時無呼吸を 5 名、REM 睡眠行動障害 (REM sleep behavior disorder, 以下 RBD と略記) を 4 名で認めた。またノンレム睡眠中に、単純な動作、

もしくは生活動作に似た複雑な動作を伴う発声を呈した。睡眠前半において未分化なノンレム睡眠または構造化不良なステージ N2 を特徴とする異常な睡眠を認めた。また周期性下肢運動症も認めた。調べた 4 名全例で HLA-DRB1*1001 および HLA-DQB1*0501 アレルを有していた。8 名とも血清ないし脳脊髄液において抗 IgLON5 抗体が陽性であった。8 名中 6 名で、覚醒中または睡眠中の突然死が生じた。このうち 2 名に対し病理学的検討が行われ、主に脳幹と視床下部の神経細胞の喪失と異常リン酸化タウの沈着を認めた。

臨床像と病型

本症はヨーロッパ、米国、ブラジル、オーストラリア、中国、インド、日本で報告されている。Gaig らによる 22 名²⁾、および Honorat らによる 20 名³⁾ の症例集積研究によれば、通常 60 歳代 (46~83 歳) に発症する。臨床経過は年単位で慢性に進行するが、急速な進行が 2 割弱の症例で生じる²⁾。発症から診断までは中央値 2.5 年である²⁾。がんの既往や併発、自己免疫疾患の併発は稀に生じうる³⁾。Table 1 に示す多彩な神経症候を、特定の組み合わせで呈する。

Gaig らは本症を四つの病型、すなわち①睡眠障害型 (36%) ②球麻痺症候群 (27%)、③進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy, 以下 PSP と略記) 様症候群 (23%)、④認知機能障害型 (14%) に分類した²⁾。その後、さらに⑤末梢神経障害型³⁾、⑥小脳症候群³⁾、⑦大脳皮質基底核症候群 (corticobasal syndrome, 以下 CBS と略記)⁴⁾、⑧球麻痺型運

*Corresponding author: 岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野 [501-1194 岐阜県岐阜市柳戸 1-1]

¹⁾ 岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野

(Received July 19, 2021; Accepted August 8, 2021; Published online in J-STAGE on November 18, 2021)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001673

Table 1 The various clinical presentations of anti-IgLON5 disease.

Sleep disorders	sleep-related vocalizations, limb movement and behavior during sleep, sleep apneas, snoring, stridor, sleep fragmentation, insomnia, excessive daytime sleepiness
Gait instability	ataxic gait, postural instability, tendency to fall
Bulbar symptoms	dysphagia, dysarthria, sialorrhea, laryngeal stridor, laryngospasm, central hypoventilation
Abnormal eye movements	supranuclear vertical gaze palsy, nystagmus, abnormal saccades, abnormal pursuit
Movement disorders	chorea, tremor, myoclonus, oromandibular and limb dystonia, facial spasm, mild parkinsonism, akathisia
Dysautonomia	excessive sweating/anhidrosis, constipation, dysuria, sexual dysfunction, orthostatic hypotension, tachycardia/bradycardia
Cognitive impairments	attention disorder, episodic memory disorder, executive dysfunction, dysinhibition, apraxia
Psychiatric disorders	delirium, apathy, hallucinations, anxiety, depression
Peripheral nervous system hyperexcitability	cramp, limb stiffness, exaggerated startle response, fasciculations

Table 2 Eight clinical subtypes of anti-IgLON5 disease.

Subtype	Differential diagnosis
1. Predominant sleep disorder	Conventional NREM parasomnia, OSAS, iRBD, MSA, CJD
2. Bulbar syndrome	MND, SBMA
3. PSP-like syndrome	PSP, CBD, CJD, hereditary neurodegenerative diseases
4. Cognitive impairment, often with chorea	HD, DRPLA, AD
5. Peripheral nerve system manifestations (reminiscent of motor neuron disease or peripheral nerve hyperexcitability)	MND, stiff-person syndrome, metabolic disease, peripheral neuropathy, muscle disease
6. Cerebellar syndrome with tremor	MSA, SCAs, IDCA, autoimmune cerebellar ataxia
7. CBS	CBD, PSP, AD, FTL, CJD, hereditary neurodegenerative diseases
8. Bulbar-type MND mimics	MND, SBMA

NREM, non-rapid eye movement; OSAS, obstructive sleep apnea syndrome; iRBD; idiopathic rapid eye movement disorder; MSA; multiple system atrophy; MND, motor neuron disease; SBMA, spinal bulbar muscular atrophy; PSP, progressive supranuclear palsy; CBD, corticobasal degeneration; CJD, Creutzfeldt-Jakob disease; HD, Huntington's disease; DRPLA, dentatorubral pallidolusian atrophy, AD, Alzheimer's disease; SCAs, spinocerebellar ataxias, IDCA, idiopathic cerebellar ataxia; CBS, corticobasal syndrome; FTL, frontotemporal lobar degeneration.

動ニューロン病 mimics⁵⁾ が報告され、現在、少なくとも 8 病型が報告されている (Table 2)。

診断と本症を疑うポイント

以下に示す症候から疑い、血清ないし脳脊髄液を検体とする cell-based assay 法にて抗 IgLON5 抗体を検出する。また V-PSG 所見は診断的価値が高い。

1. 睡眠障害

①睡眠障害型で主徴となるほか、他の病型にも合併する。睡眠時随伴症 (パラソムニア) と睡眠関連呼吸障害が主体で、不眠や日中の過眠を伴う^{1)~3)}。睡眠時随伴症は睡眠覚醒そのものやその過程の異常ではなく、睡眠中に起こる望ましくない身体現象を総称したものである。本症ではノンレム期およびレム期の双方に生じうる。ノンレム関連睡眠時随伴症 (ノ

ンレム・パラソムニア) は発声と運動を呈する。発声は単純なもの (つぶやき声、ささやき声、うめき声) と複雑なもの (話す、叫ぶ、笑う、泣くなど) がある。運動も単純なもの (明確な目的のない動作、例えば頭を上げたり、回したり、腕や足を上げたりすること) と複雑なもの (日常生活で見られる、目的を持つ動作、例えば飲食をしたり、物を掴んだりすること) がある⁶⁾。殴ったり叫んだりするような攻撃的な行動はほとんど見られない。またレム関連睡眠時随伴症、すなわち RBD を呈することもある。

一部の患者は睡眠関連呼吸障害のみ呈する³⁾⁷⁾。大きないびきや喉頭喘鳴がめだつため、発声や異常運動は軽視されて睡眠時無呼吸症候群と誤診される。頻回の覚醒がみられる。最大 60% の患者は日中の眠気を訴える²⁾。持続性陽圧呼吸療法にて睡眠時無呼吸と日中の過眠は改善するが、睡眠時随伴症は持続する。これらの睡眠障害は発症時に認めなくても、経過中に出現することがある²⁾。

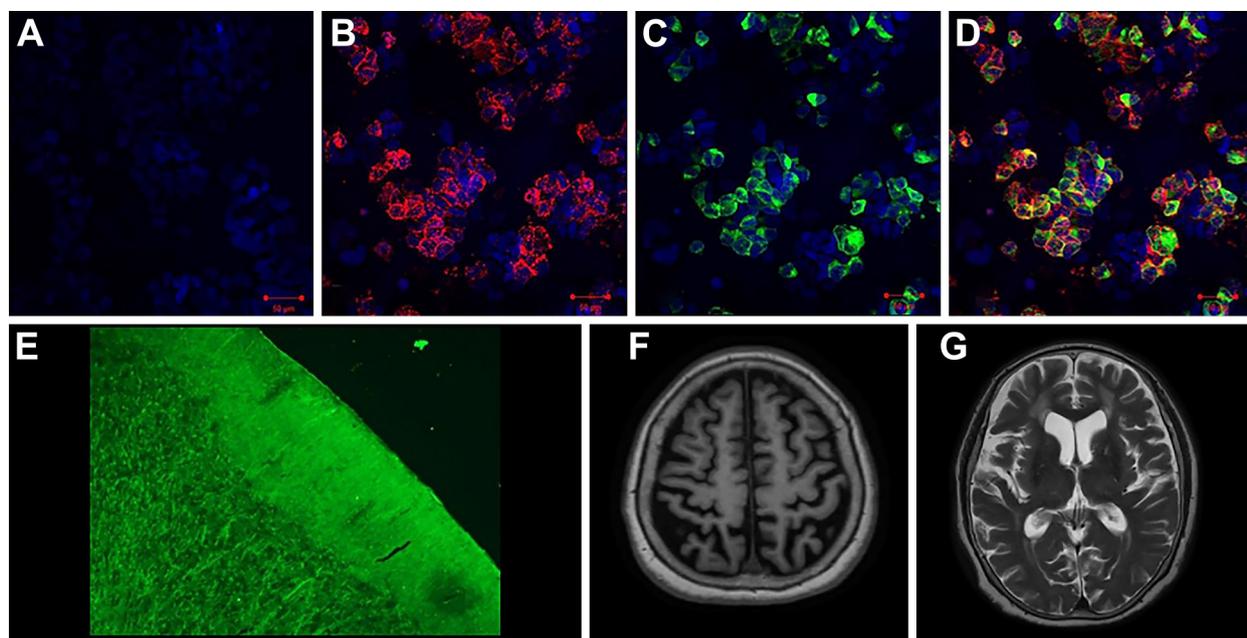


Fig. 1 Anti-IgLON5 antibody staining and brain MRI in a patient presenting with corticobasal syndrome.

Cell-based assay of full-length IgLON5-transfected HEK293 cells (A–D). The cells stably express green fluorescent protein-tagged IgLON5 (C). Anti-IgLON5 antibodies were detected in the patient's serum (B), but not in the healthy control's serum (A). Colocalization of immunoglobulin G and IgLON5 is shown as yellow in the merged image (D). DNA is stained with 4,6-diamidino-2-phenylindole (blue). Tissue-based immunofluorescence assay using frozen rat cerebellar sections (E). Immunoreactivity is particularly robust in the cerebellum for which there is diffuse labeling of the molecular layer and synaptic glomeruli of the granular layer. Brain MRI revealed cortical atrophy predominantly in the right parietal lobe (F), and no abnormal findings in the bilateral striatum (G). Figure reproduced from Reference 4 with permission.

2. 運動異常症・運動失調症

③PSP 様症候群, ⑥小脳症候群, ⑦CBS で, 主徴として認められる。核上性眼筋麻痺, 姿勢保持障害, 歩行障害, 易転倒性, 小脳性運動失調, 自律神経障害, 吸気性喘鳴といった症状を呈することから, 組み合わせによっては PSP や多系統萎縮症 (multiple system atrophy, 以下 MSA と略記) と類似する臨床像を示す²⁾³⁾⁸⁾。しかし PSP 様症候群のうち, PSP の古典的診断基準を満たす典型例は 20% と多くはない²⁾。また自律神経障害の頻度は高いものの, MSA と比較すると軽症で, 起立性低血圧に限れば 9% 程度である²⁾。

また我々は臨床的に CBS を呈し, 血清抗 IgLON5 抗体が陽性で, 免疫療法により改善した症例を経験した (Fig. 1)⁴⁾。本例は大脳皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration, 以下 CBD と略記) の臨床診断基準を満たし⁹⁾、本症を疑わせる特徴的な睡眠障害は認めなかったものの, 上肢より下肢の失行が強いという特徴や脳脊髄液所見にて軽度の蛋白上昇を認めたことから (蛋白 54 mg/dl, 細胞数 2/μl), 抗体を測定した。

その他の運動異常症状としては, ④認知機能障害型で認められる舞踏運動, ⑥小脳症候群で認められる運動時振戦, さらにパーキンソニズム, ジストニアが報告されている^{1)~3)7)10)}。また⑤末梢神経障害型で, 神経過剰興奮に伴う筋痙攣, ミオクロヌス, ミオリズミア, 過剰驚愕反応, ニューロミオトニアを認めることがある³⁾¹¹⁾¹²⁾。

3. 球麻痺と運動ニューロン徴候

②球麻痺症候群, ⑧球麻痺型運動ニューロン病 mimics の主徴として認められる。Gaig らは嚥下・構音障害に加え, 喉頭閉塞や中枢性低換気を呈する病型を球麻痺症候群と呼んだ²⁾。その後, 病初期に緩徐進行性の嚥下障害のみ呈し, 遅れて顔面神経麻痺, 声帯麻痺と呼吸不全を呈した症例が報告された¹³⁾。さらに球麻痺型運動ニューロン病に類似した表現型を呈する 5 症例が, 球麻痺型運動ニューロン病 mimics として報告された⁵⁾。初発症状は閉塞型無呼吸 3 名, 嚥下障害 1 名, 嘔声 1 名であった。球麻痺と呼吸筋麻痺が重篤で, 睡眠関連呼吸障害と睡眠時随伴症を合併した。診断後の罹患期間は 3~19 ヶ月に及んだ。運動ニューロン病の臨床・電気生理学的徴候を示すものの, 他の部位への典型的な進行性の広がりが見られなかったため, Awaji 基準¹⁴⁾を満たさなかった。5 名のうち 2 名で免疫療法により改善を示したが, 喉頭機能障害は持続し, 長期の気管切開による管理が必要であった。

4. 認知機能障害

④認知機能障害型は稀であるが, 急速に進行する注意障害, エピソード記憶障害, 遂行機能障害, 脱抑制を認め, 舞踏運動を伴うことがある²⁾³⁾。

検査所見

1. 脳脊髄液検査

一部の症例で軽度の細胞数増多や蛋白上昇を認めることがある²⁾。オリゴクローナルバンドは陰性である。

2. 画像所見

頭部 MRI 所見では特異的所見に乏しいが、Gaig らの検討で、軽度の脳幹萎縮を 3 名 (13.7%)、両側海馬の萎縮を 1 名 (4.5%) で認めている²⁾。脳炎を示唆する所見は認めないが²⁾³⁾、一側の中脳被蓋に拡散強調像で高信号を呈した 1 例や¹⁵⁾、夜間の呼吸困難、頭痛、発熱、痙攣重積発作を亜急性に発症した症例で、拡散強調像における中脳背側と小脳深部白質の対称的高信号が、上小脳脚を經由して上小脳交叉、腹外側視床まで及び、最終的に突然死した 1 例も報告されている¹⁶⁾。

脳血流シンチグラフィでは線条体領域の低下を呈しうる⁸⁾。CBS 例では、左右差を伴う大脳皮質の萎縮、血流低下、および DAT シンチグラフィの異常所見を認めた (Fig. 1F, G)⁴⁾。また中国から 64 歳女性例の 18F-FDG PET 所見が報告され、一次感覚・運動皮質、大脳基底核で相対的な代謝亢進を認めたが、免疫療法後には症状改善とともに軽減を認めた¹⁷⁾。タウイメージングについての報告は渉猟した範囲ではない。

3. 電気生理検査

脳波では特異的所見は呈さない。筋電図では線維束性収縮や neuromyotonic discharge を認めることがある。

4. V-PSG

睡眠前半の未分化なノンレム睡眠 (瘤波、K 複合、睡眠紡錘波、delta slowing を伴わない、びまん性の不規則なシータ波活動と、連続的で広範囲の筋電図活動を認める)、または頻繁な発声、単純ないし目的を伴うような手足の動きを伴う、構造の乏しい N2 ノンレム睡眠 (時々であるが識別可能な K 複合や睡眠紡錘波によって定義される) を認める。また睡眠後半では、正常なステージ N2/N3 が出現する。いびき、喉頭喘鳴を伴う睡眠関連呼吸障害が、とくに正常なノンレム睡眠中に顕著となる¹⁾¹⁸⁾。REM without atonia や、レム期の消失を認める。総睡眠時間および睡眠効率の低下、正常なステージ N1/N2 の量の減少、周期性四肢運動症が認められる。

5. HLA

原著にて HLA-DRB1*10:01 および HLA-DQB1*05:01 アレルとの関連が見出された¹⁾。Gaig らの検討では、15 名中 13 名 (86.6%) が HLA-DRB1*10:01 および HLA-DQB1*05:01 アレルを有していた²⁾。DRB1*10:01 と本症の関連は、一般集団と比較して最大 36 倍に増加した¹⁾。Gaig らが再検討したデータでは、HLA-DRB1*10:01-DQB1*05:01 ハプロタイプは 20/35 名 (57.1%) に認め、主にヨーロッパ人からなる健常集団の

2.4%と比較し、オッズ比 54.5 と多く、タウ蛋白遺伝子 MAPT H1/H1 ホモ接合型についても 20/24 名 (83.3%) に認め、健常集団の 54/116 名 (46.5%) より有意に関連していた¹⁹⁾。以上より本症が自己免疫疾患であること、ならびにその根底に神経変性プロセスが関与している可能性が示唆された。

6. 抗 IgLON5 抗体測定

上述の神経症候から疑い、cell-based assay 法にて抗体を検出し診断する (Fig. 1A~D)。血清と脳脊髄液の両方で抗体が検出されるが、少数の患者では血清のみに抗体を認める。血清のみで抗体が検出された PSP 様症候群の症例も報告されている²⁾。IgG サブクラスは、21 名中 20 名が IgG1 と IgG4 抗体を有したが、16 名は後者が優位であった²⁾。血清にのみ抗体を認める症例の病態については不明であるが、血中で産生された抗体の一部が中枢神経内に移行し、cell based assay で検出できない低濃度ながらも神経傷害をもたらす可能性がある。

病 理

Gelpi らは原著 2 例を含む 6 症例の病理学的検討を行い、視床下部や脳幹 (中脳水道周囲灰白質、脚橋被蓋核、橋外背側被蓋、延髄巨細胞性網様核) にめだち、頸髄上部まで認められる異常リン酸化された 3 リピートおよび 4 リピートタウの神経細胞における沈着と、神経細胞脱落、グリオーシスを示した (Fig. 2)²⁰⁾。アストロサイトにおけるタウ沈着や、β アミロイド、α シヌクレインの沈着、炎症細胞の浸潤は認めなかった。上記の病変部位は、ノンレム睡眠の開始に関わる parafacial zone、レム睡眠時の筋弛緩に関わる延髄巨細胞性網様核、平衡障害を伴う歩行異常に関わる脚橋被蓋核、呼吸や声帯運動に関わる疑核を含み、本症の多彩な症候を説明しうる。Gelpi らはこれらの知見にもとに、3 段階に分類する病理学的診断基準を提案した²⁰⁾ (Table 3)。上記の病理所見を認めた場合は possible、これに本症に特徴的な臨床像や特定の HLA アレルを認めた場合には probable、脳脊髄液ないし血清の抗 IgLON5 抗体陽性の場合に definite となる。生前の診断には用いることはできないため、臨床診断基準の作成が望まれる。

免疫プロットにて不溶性タウや電顕像の検討は渉猟した限り未報告であるが、免疫染色で tufted astrocyte や coiled body などのグリア病変を認めないことや、テント上や基底核におけるタウ病理を認めないことから²⁰⁾、他のタウオパチーとは明確に区別ができる。さらに Cagnin らは、神経細胞におけるタウ沈着を認めるのみでなく、大脳基底核、マイネルト基底核、視床、中脳にミクログリアおよび神経細胞における TDP-43 沈着が認められ、視床の検体を用いた免疫プロットでは限定分解を受けた N 末断片や不溶化した TDP-43 が認められることを報告している²¹⁾。

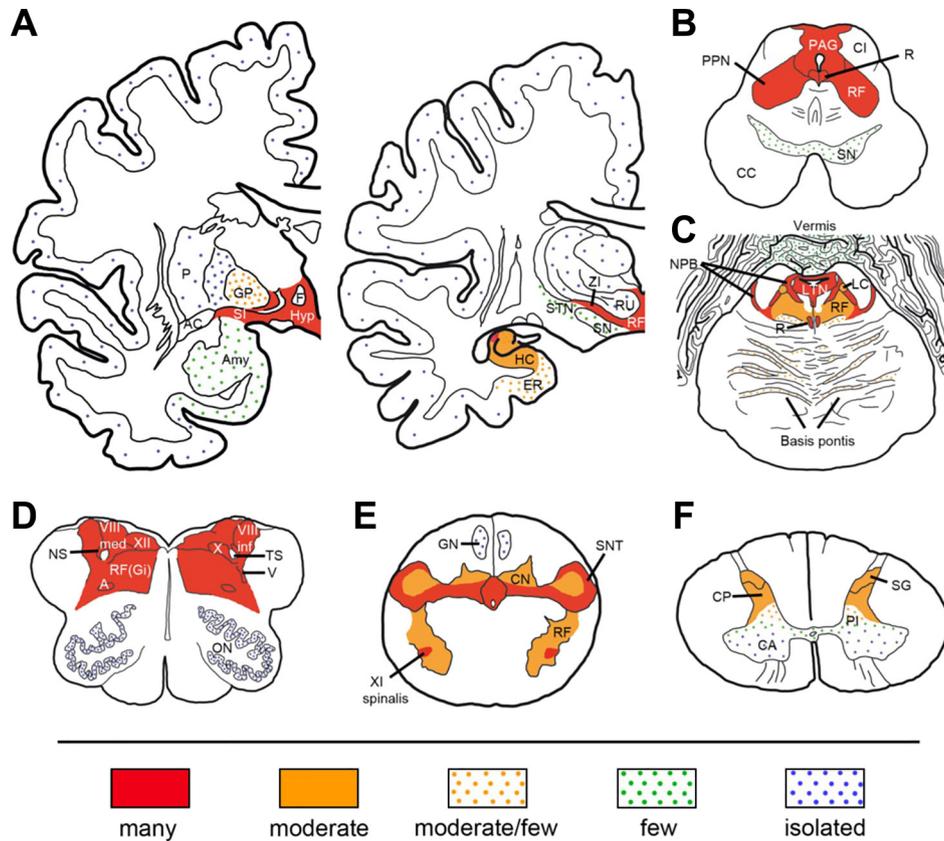


Fig. 2 Pattern diagram of the distribution of pathology.

A coronal section of the tonsil and lateral geniculate body (A), the middle brain (B), the pons (C), the medulla oblongata (D), the pyramidal decussation (E), and the cervical cord (F). Figure reproduced from Reference 20 with permission.

Table 3 Proposed neuropathological criteria to define the tauopathy underlying the anti-IgLON5 syndrome.

Possible

All of the following requirements

- Neurodegenerative features with neuronal loss and gliosis in brain areas showing hyperphosphorylated (p)Tau pathology without the presence of inflammatory infiltrates
- Selective neuronal involvement by deposition of pTau in the form NFT, pretangles and neuropil threads with both 3R-tau and 4R-tau isoforms contributing to the inclusions
- The pTau pathology predominantly affects subcortical structures^a, including the hypothalamus, brainstem tegmentum and upper spinal cord

Probable

Criteria of “possible” AND at least one of the following

- Clinical history suggestive of a sleep disorder (NREM and REM parasomnia with sleep apnea), or brainstem, mainly bulbar dysfunction^b
- Presence of HLA-DRB1*1001 and HLA-DQB1*0501 alleles

Definite

Criteria for “possible” AND presence of IgLON5 antibodies in CSF or serum^c

a. Hippocampus generally involved, except for one patient. b. Includes dysarthria, dysphagia, central hypoventilation, stridor. c. IgLON5 positivity is detected by cell-based assay in serum at 1/40 and in CSF at 1/2. Table reproduced from Reference 20 with permission.

どのような場合に本症を疑うか

①閉塞型無呼吸、喉頭喘鳴に睡眠時随伴症を認める症例で、その他の神経症候や脳脊髄液検査異常（細胞数増多や蛋白上昇）を合併する場合、②上述の特徴的な V-PSG 所見を呈する症例、③PSP/CBS や認知症が疑われる症例で、上述の特徴的な睡眠障害や脳脊髄液検査異常を合併する症例、④病初期から喉頭喘鳴、上気道閉塞による急性呼吸困難、重度の嚥下障害に、上述の睡眠障害を認める症例では、本症を疑い、抗 IgLON5 抗体を測定する。鑑別診断を Table 2 に示した。臨床的に遺伝性プリオン病である致死性家族性不眠症と類似しており、MM2 視床型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病との鑑別に苦慮した報告も報告されている²²⁾。本症では周期性四肢運動症や喉頭喘鳴を認めることが多く、プリオン病では高度の不眠、睡眠紡錘波や睡眠徐波の消失などの睡眠脳波異常を認めることが多いことが指摘されている²²⁾。

病 態

IgLON5 は神経細胞接着因子である。免疫グロブリンスーパーファミリーに属し、五つの異なるサブタイプがある²³⁾。他のサブタイプについては、脳の発達過程での種々のニューロン経路の発見やシナプス形成における役割が示されているが、IgLON5 の生理学的機能は不明である。

抗 IgLON5 抗体に関しては、ラット海馬の初代培養神経細胞の培養液に患者血清を加えると IgLON5 の内在化が起り、この作用には IgG1 が重要であることや²⁴⁾、抗 IgLON5 抗体が細胞骨格と IgLON5 の結合を阻害し、異常なタウの沈着と神経細胞脱落につながる可能性が報告されている²⁵⁾。さらに iPS 細胞より分化誘導したヒト神経細胞を用いた実験でも、患者 IgG がリン酸化タウ陽性神経細胞の増加と神経細胞死を引き起こすことが示されている²⁶⁾。

本症の病態機序については二つの考え方があり、第 1 は、本態は自己免疫疾患であり、機序は不明ながらタウの異常リン酸化と神経細胞における蓄積が生じるという立場で、自己免疫性タウオパチーと呼ぶものである²⁷⁾。抗 IgLON5 抗体が神経細胞表面抗原に対する抗体であることや、特定の HLA アレルへの強い関連を有することが、本症が自己免疫疾患であることの根拠として挙げられる。また病理学的に炎症細胞浸潤がないことから、抗 IgLON5 抗体は単に脳炎を引き起こすのではなく、神経変性を誘発する可能性が推測されている²⁵⁾²⁶⁾。第 2 は、本態は変性疾患であるタウオパチーで、2 次的な免疫反応が生じて抗 IgLON5 抗体が産生されるという立場である。免疫療法による臨床的な改善が乏しいことや、大半の患者で慢性的な経過をたどること、病理所見が神経変性疾患に類似することが根拠として挙げられる。しかし通常の PSP/CBD や睡眠時無呼吸症候群患者では抗 IgLON5 抗体は陰性であり²⁸⁾²⁹⁾、二次的な免疫反応により抗 IgLON5 抗体が産生される機序が不明である。

治療と予後

原著の 8 例では、免疫療法として、ステロイド (7 例)、免疫グロブリン静注療法 (3 例)、シクロホスファミド (4 例)、リツキシマブ (2 例) が施行され、治療反応性は改善が 1 例、不変が 7 例であった。転帰は死亡が 6 例で、うち 3 例は就眠中の突然死で、予後不良の疾患と考えられた¹⁾。Gaig らによる 22 名の報告では、20 名に対し免疫療法が行われた²⁾。症状が軽度、一過性に改善した患者は 2 名のみで、死亡例は 13 名で、死因は 6 名は睡眠中ないし覚醒時の突然死、6 名は誤嚥性肺炎、1 名は副腎腫であった。

しかしながら免疫療法後に改善する症例も報告されている⁴⁾¹⁰⁾³⁰⁾。Honorat らの 20 例の報告でも、免疫療法が行われた 9 例のうち 7 例で神経症候の改善が認められ、うち 6 例は最終評価時にも安定していた³⁾。治療反応性の差は臨床像により影響を受ける可能性がある³⁾。また血漿交換療法やリツキシマブを含めた強力な免疫療法の効果が数ヶ月遅れて発現した症例も報告されている³¹⁾。

Cabezudo-García らは、既報の 46 症例を後方視的に検討し、治療反応性に関わる因子を検討した³²⁾。この結果、20/46 例 (43.3%) に治療反応性が認められ、15/46 例 (32.6%) では最終評価時にも改善が持続していた。薬剤ごとの奏効率としては、ステロイド 12/35 例 (34.2%)、免疫グロブリン静注療法 9/21 例 (46%)、血液浄化療法 7/15 例 (46%)、アザチオプリン 5/5 例 (100%)、ミコフェノール酸モフェチル 3/4 例 (75%) であった。治療反応性に関わる因子として、認知機能障害が主徴となる患者、HLA-DQB1*05:01 陽性かつ HLA-DRB1*10:01 陰性、脳脊髄液の炎症反応が同定された。一方、無治療で急速に改善し、再発を認めていない軽症患者も最近、報告されている³³⁾。

また重要なこととして、血液浄化療法の選択がある。血漿交換療法や免疫吸着療法が適応と考えられるが、前述のように抗 IgLON5 抗体は IgG4 サブクラスが主体であることから²⁾、免疫吸着療法は無効であり、血漿交換療法を行う必要がある。

おわりに

本邦においても本症が報告されたことから⁴⁾、今後、睡眠関連呼吸障害、PSP/CBS、球麻痺型運動ニューロン病において特徴的な睡眠時随伴症を伴う症例では、鑑別診断に加えて検討する必要がある。また自験例⁴⁾を提示したように臨床、画像所見とも臨床診断 CBS で矛盾しない症例においても、本症を鑑別診断に加える必要がある。また原著¹⁾にあるように喉頭喘鳴、睡眠中の異常行動、突然死を来すことから MSA などの α シヌクレイノパチーと考えている症例のなかにも本症が含まれる可能性もある。本症に免疫療法が効きにくい理由として、診断の遅れが関与している可能性があることから、早期に診断し、免疫療法の効果を確認することが求められる。

※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、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Sabater L, Gaig C, Gelpi E, et al. A novel non-rapid-eye movement and rapid-eye-movement parasomnia with sleep breathing disorder associated with antibodies to IgLON5: a case series, characterisation of the antigen, and post-mortem study. *Lancet Neurol* 2014;13:575-586.
- 2) Gaig C, Iranzo A, Santamaria J, et al. The sleep disorder in anti-IgLON5 disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018;18:1-9.
- 3) Honorat JA, Komorowski L, Josephs KA, et al. IgLON5 antibody: neurological accompaniments and outcomes in 20 patients. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017;4:e385.
- 4) Fuseya K, Kimura A, Yoshikura N, et al. Corticobasal syndrome in a patient with anti-IgLON5 antibodies. *Mov Disord Clin Pract* 2020;7:557-559.
- 5) Werner J, Jelcic I, Schwarz EI, et al. Anti-IgLON5 disease: a new bulbar-onset motor neuron mimic syndrome. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021;8:e962.
- 6) Högl B, Heidebreder A, Santamaria J, et al. IgLON5 autoimmunity and abnormal behaviours during sleep. *Lancet* 2015;385:1590.
- 7) Brüggemann N, Wandinger KP, Gaig C, et al. Dystonia, lower limb stiffness, and upward gaze palsy in a patient with IgLON5 antibodies. *Mov Disord* 2016;31:762-764.
- 8) González-Ávila C, Casado L, Muro García I, et al. Altered ioflupane single-photon emission computed tomography in anti-IgLON5 disease: a new case mimicking probable progressive supranuclear palsy and review of the literature. *Eur J Neurol* 2021;28:1392-1395.
- 9) Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology* 2013;80:496-503.
- 10) Haitao R, Yingmai Y, Yan H, et al. Chorea and parkinsonism associated with autoantibodies to IgLON5 and responsive to immunotherapy. *J Neuroimmunol* 2016;300:9-10.
- 11) Wenninger S. Expanding the clinical spectrum of IgLON5-syndrome. *J Neuromuscul Dis* 2017;4:337-339.
- 12) Asioli GM, Calandra-Buonaura G, Mastrangelo V, et al. Persistence of facio-skeletal myorhythmia during sleep in anti-IgLON5 disease. *Mov Disord Clin Pract* 2021;8:460-463.
- 13) Schröder JB, Melzer N, Ruck T, et al. Isolated dysphagia as initial sign of anti-IgLON5 syndrome. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* 2017;4:1-6.
- 14) de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol* 2008;119:497-503.
- 15) Pi Y, Zhang LL, Li JC. Anti-IgLON5 disease with distinctive brain MRI findings responding to immunotherapy: a case report. *Medicine (Baltimore)* 2021;100:e24384.
- 16) Chen H, Wu J, Irani SR. Distinctive magnetic resonance imaging findings in IgLON5 antibody disease. *JAMA Neurol* 2020;77:125-126.
- 17) Zhang W, Niu N, Cui R. Serial 18F-FDG PET/CT findings in a patient with IgLON5 encephalopathy. *Clin Nucl Med* 2016;41:787-788.
- 18) Gaig C, Iranzo A, Santamaria J, et al. The sleep disorder in anti-IgLON5 disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018;18:1-9.
- 19) Gaig C, Ercilla G, Daura X, et al. HLA and microtubule-associated protein tau H1 haplotype associations in anti-IgLON5 disease. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2019;6:e605.
- 20) Gelpi E, Höftberger R, Graus F, et al. Neuropathological criteria of anti-IgLON5-related tauopathy. *Acta Neuropathol* 2016;132:531-543.
- 21) Cagnin A, Mariotto S, Fiorini M, et al. Microglial and neuronal TDP-43 pathology in anti-IgLON5-related tauopathy. *J Alzheimer's Dis* 2017;59:13-20.
- 22) Hongo Y, Iizuka T, Kaneko A, et al. An autopsy case of MM2-thalamic subtype of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with Lewy bodies presenting as a sleep disorder mimicking anti-IgLON5 disease. *J Neurol Sci* 2019;404:36-39.
- 23) Karageorgos D. Neural GPI-anchored cell adhesion molecules. *Front Biosci* 2003;8:s1304-1320.
- 24) Sabater L, Planagumà J, Dalmau J, et al. Cellular investigations with human antibodies associated with the anti-IgLON5 syndrome. *J Neuroinflammation* 2016;13:226.
- 25) Landa J, Gaig C, Plagumà J, et al. Effects of IgLON5 antibodies on neuronal cytoskeleton: a link between autoimmunity and neurodegeneration. *Ann Neurol* 2020;88:1023-1027.
- 26) Ryding M, Gamre M, Nissen MS, et al. Neurodegeneration Induced by Anti-IgLON5 antibodies studied in induced pluripotent stem cell-derived human neurons. *Cells* 2021;10:837.
- 27) Schenck CH, Howell MJ. Parasomnia overlap disorder: RBD and NREM parasomnias. In: Schenck C, Högl B, Videnovic A, editors. *Rapid-Eye-Movement Sleep Behavior Disorder*. Springer, Cham; 2019. p. 359-369.
- 28) Mangesius S, Sprenger F, Höftberger R, et al. IgLON5 autoimmunity tested negative in patients with progressive supranuclear palsy and corticobasal syndrome. *Parkinsonism Relat Disord* 2017;38:102-103.
- 29) Hasselbacher K, Steffen A, Wandinger KP, et al. IgLON5 antibodies are infrequent in patients with isolated sleep apnea. *Eur J Neurol* 2018;25:e46-e47.
- 30) Bonello M, Jacob A, Ellul MA, et al. IgLON5 disease responsive to immunotherapy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017;4:5-6.
- 31) Shambrook P, Hesters A, Marois C, et al. Delayed benefit from aggressive immunotherapy in waxing and waning anti-IgLON5 disease. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021;8:e1009.
- 32) Cabezudo-García P, Mena-Vázquez N, Estivill Torrús G, et al. Response to immunotherapy in anti-IgLON5 disease: a systematic review. *Acta Neurol Scand* 2020;141:263-270.
- 33) Wang Y, Wu X, Lu B. Improvement in mild anti-IgLON5 encephalopathy without immunotherapy: a case report. *BMC Neurol* 2021;21:1-4.

Abstract**Clinical features of anti-IgLON5 disease**

Takayoshi Shimohata, M.D., Ph.D.¹⁾ and Akio Kimura, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology, Gifu University Graduate School of Medicine

Anti-IgLON5 diseases were first reported in 2014 as sleep disorders such as parasomnia and obstructive sleep apnea. The pathological findings were suggestive of tauopathies and eight clinical subtypes have been reported so far. Serum and cerebrospinal fluid anti-IgLON5 antibodies should be measured in patients with sleep-related disorders with parasomnia as well as in patients with movement disorders, motor neuron disease or dementia with characteristic parasomnia. The prognosis is generally poor, but some patients have been reported to improve with immunotherapy. Early diagnosis and early immunotherapy may improve the prognosis.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2021;61:825-832)

Key words: anti-IgLON5 disease, parasomnia, movement disorders, tauopathy, immunotherapy
