

# AUTOIMMUNE DISORDERS AND SLEEP.

Alex Iranzo  
Neurology Service  
Hospital Clinic de Barcelona  
Spain

# 講演スライドの公開にあたって

このたび、Alex Iranzo先生のご厚意により第7回ISMSJ学術集会トワイライトセミナー ”Autoimmune Disorders and Sleep(自己免疫異常と睡眠)”の講演スライドをISMSJウェブサイト上に公開することになりました。

本セミナーでは、睡眠異常を呈しうる自己免疫疾患について、抗神経抗体関連疾患と多発性硬化症を中心に講演いただきました。まず総論として脳の病変部位ごとにどのような睡眠関連疾患が生じうるかの解説があり、次に従来知られている抗神経抗体関連疾患の睡眠異常の各論を模式図とともにお示しいただきました。続いて新しい睡眠関連疾患“IgLON5パラソムニア”について詳細な解説がありましたが、この話題については臨床的特徴から PSG 所見の特徴・病理所見に基づく病態論までの系統的な内容で、聴講者が臨床研究の醍醐味を追体験できるプレゼンテーションでした。最後に多発性硬化症の睡眠異常の知見にも触れていただきました。自己免疫疾患の睡眠異常は難解な領域ですが、本セミナーでは大変わかりやすく解説いただきました。

なお公開にあたり、ISMSJ広報ホームページ委員会にて邦訳と解説を追加いたしました。**本スライド資料の一切の無断複製・転載を禁じます。**

ISMSJ広報ホームページ委員会

※解説中では以下の略語を用いました。

PSG = polysomnography 終夜睡眠ポリグラフ

MSLT = multiple sleep latency test 反復睡眠潜時測定

RBD = REM sleep behavior disorder レム睡眠行動異常症

SOREM = sleep onset REM sleep 入眠直後のレム睡眠

※解説中では以下の用語を置き換えて用いました。

Hypocretin ヒポクレチン → Orexin オレキシン

REM with increased EMG activity → REM sleep without atonia, RWA 筋活動低下を伴わないレム睡眠

# Autoimmune disorders of the CNS

Are characterized by an abnormal immune mediated response (humoral and/or cellular) against antigens expressed in the central nervous system

中枢神経系の自己免疫異常(疾患群)とは？

中枢神経系に発現する抗原を標的とする、異常な液性・細胞性免疫反応を特徴とする疾患群である。

# Autoimmune disorders of the CNS associated with sleep abnormalities

- Diseases associated with neuronal antibodies

Paraneoplastic or benign limbic encephalitis  
Morvan syndrome  
IgLON5 parasomnia

- Multiple sclerosis

睡眠異常をきたす中枢神経系の自己免疫疾患には、抗神経抗体関連疾患や多発性硬化症などがある。

抗神経抗体関連疾患には、傍腫瘍性／良性辺縁系脳炎、モルヴァン症候群、抗IgLON5抗体関連パラソムニアがある。

# Sleep abnormalities

- Hypersomnia (narcoleptic-like)
- Insomnia
- Parasomnia (REM behavior disorder)
- Disrupted sleep architecture

これらの病態でみられる睡眠の異常として、ナルコレプシー類似の過眠、不眠、パラソムニア(RBD)、睡眠構築の破綻などがある。

# Narcolepsy

- Hypersomnia
- Cataplexy
- MSLT: Sleep onset REM sleep
- Low or absent hypocretin in CSF
- Posterior hypothalamic impairment



ナルコレプシーは過眠や情動脱力発作(カタプレキシー)などを主徴とする疾患である。MSLTでSOREMを認め、髄液検査ではオレキシンが低値または測定感度未満である(おもに情動脱力発作を伴うタイプの場合)。後部視床下部の障害が原因とされている。

# REM sleep behavior disorder

- Dream-enacting behaviors
- Nightmares
- PSG: REM with increased EMG activity
- Brainstem and limbic system impairment



レム睡眠行動異常症(RBD)は、レム睡眠中の夢内容に一致した荒々しい行動を主徴とする疾患である。異常行動中、患者は悪夢をみていることが多い。PSGでは『筋活動低下を伴わないレム睡眠(RWA)』を認める。脳幹と辺縁系の異常が原因と考えられている。

# Sleep structures damaged

- Mesopontine tegmentum / medulla (RBD)
- Hypothalamus (Narcolepsy)
- Amygdala (RBD + Narcolepsy)

睡眠異常をきたす自己免疫疾患のおもな責任病変として、

- 脳幹の橋被蓋／延髄病変 → RBD
- 視床下部病変 → ナルコレプシー症状
- 辺縁系の扁桃体病変 → RBD+ナルコレプシー症状

# Disorders associated with neuronal antibodies

- Potassium channel Ab-Limbic encephalitis
- Anti-Ma2 encephalitis
- IgLON5 parasomnia

睡眠異常をきたすおもな抗神経抗体関連疾患として、

- 抗VGKC(電位依存性カリウムチャネル)抗体関連辺縁系脳炎
- 抗Ma2抗体関連辺縁系脳炎
- 抗IgLON5抗体関連パラソムニア

# Potassium channel Ab-Limbic encephalitis

## Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder and Potassium Channel Antibody-Associated Limbic Encephalitis

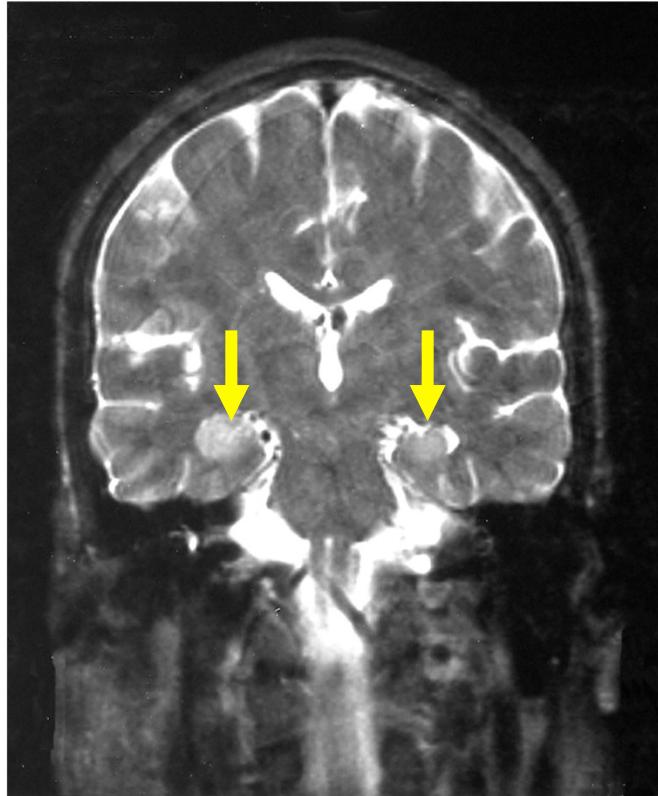
Alex Iranzo, MD,<sup>1</sup> Francesc Graus, MD,<sup>1</sup> Linda Clover, BSc,<sup>2</sup> Jaume Morera, MD,<sup>3</sup> Jordi Bruna, MD,<sup>4</sup> Carlos Vilar, MD,<sup>5</sup> José Enrique Martínez-Rodríguez, MD,<sup>1</sup> Angela Vincent, FRCPath,<sup>2</sup> and Joan Santamaría, MD<sup>1</sup>

Of six patients registered in our center with nonparaneoplastic limbic encephalitis associated with antibodies to voltage-gated potassium channels, the five men had rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD) coincident with voltage-gated potassium channel antibody-associated limbic encephalitis onset. In three patients, immunosuppression resulted in resolution of RBD in parallel with remission of the limbic syndrome. RBD persisted in two patients with partial resolution of the limbic syndrome. Our findings suggest that RBD is frequent in the setting of voltage-gated potassium channel antibody-associated limbic encephalitis and can be related to autoimmune-mediated mechanisms. In addition, these observations suggest that impairment of the limbic system may play a role in the pathogenesis of RBD.

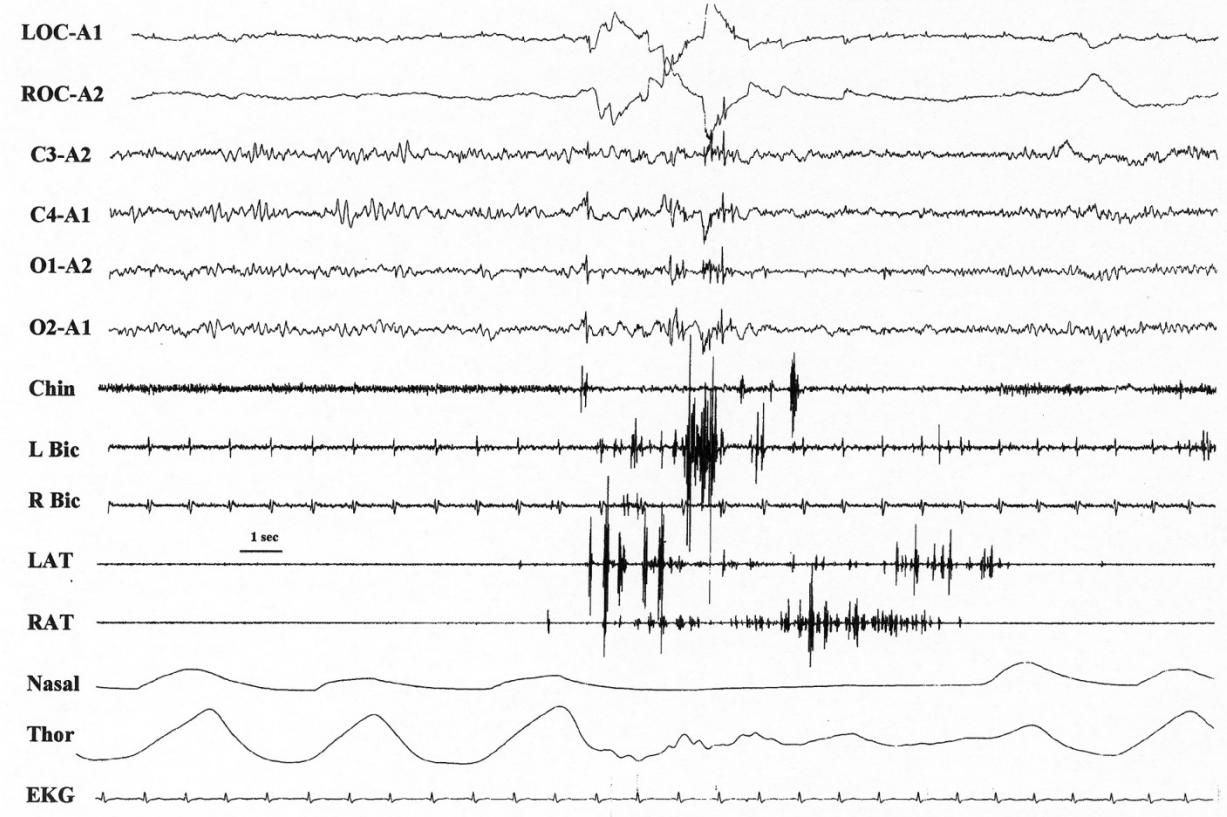
Ann Neurol 2006;59:000–000

- Reversible autoimmune disorder
- Non paraneoplastic
- High serum VGKC titers (ILG1 and Caspr2)
- Limbic syndrome without brainstem damage
- Memory deficit, confusional state, seizures
- REM SLEEP BEHAVIOR DISORDER

抗VGKC抗体関連辺縁系脳炎は、可逆性の自己免疫異常により生じる非傍腫瘍性の脳炎である。血清中抗VGKC抗体が高力価で検出される。おもな症状は記憶障害、混乱、てんかん発作などである。通常は辺縁系症状が主体で、脳幹の障害は伴わない。RBDを合併しうる。



**A**

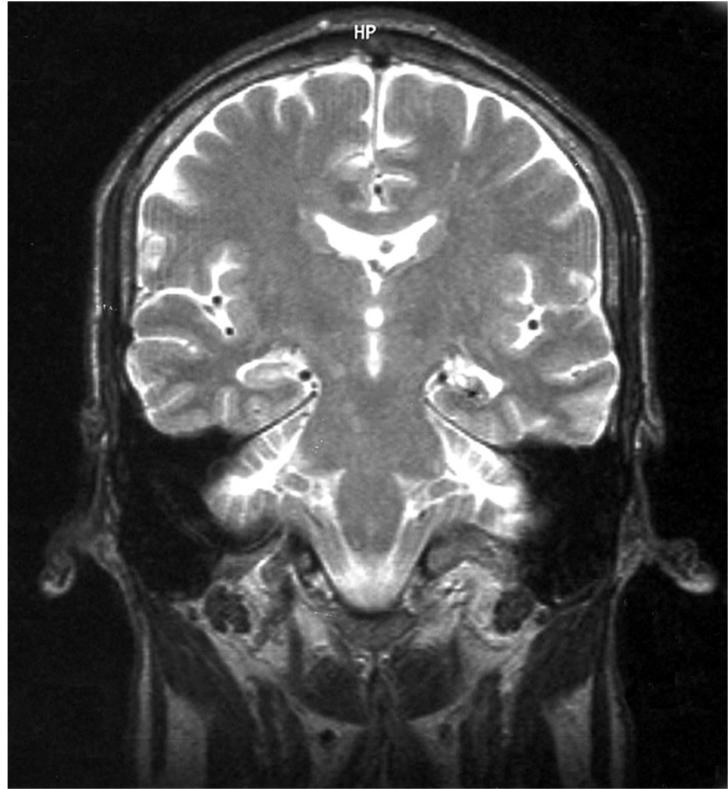


**B**

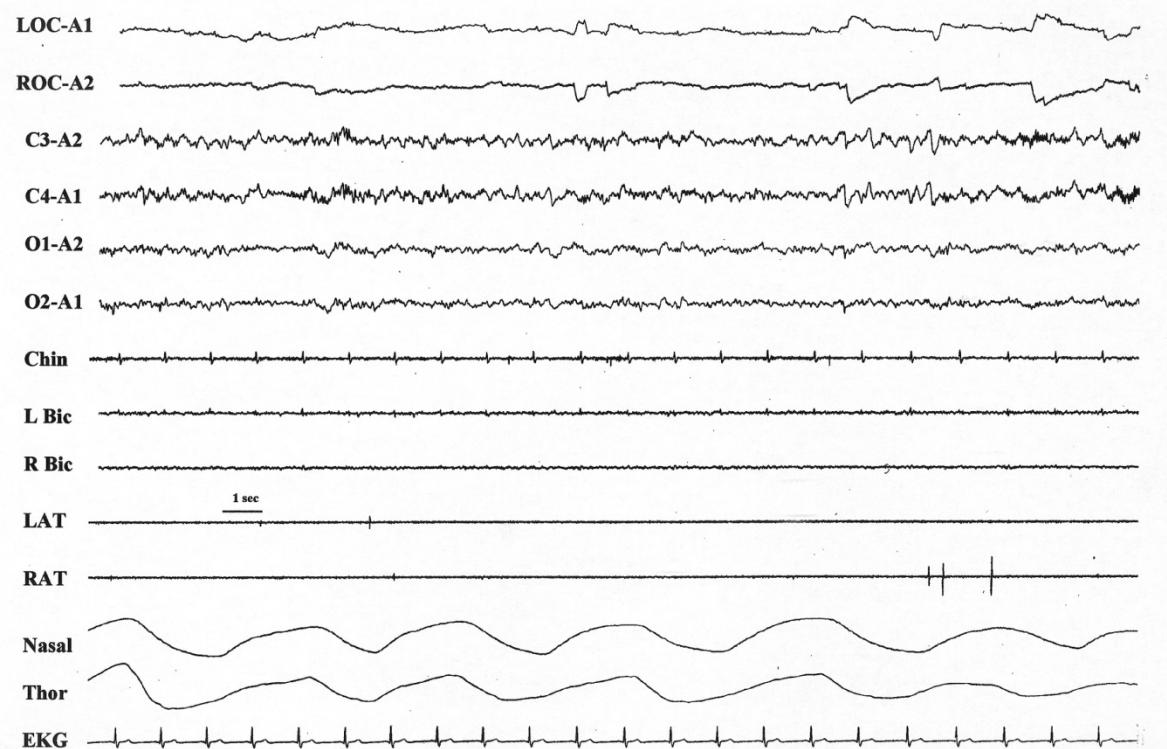
## 抗VGKC抗体関連辺縁系脳炎症例における診断時の所見：

**A:** MRI-T2強調画像にて辺縁系の高信号化を認める。脳幹に異常はない。

**B:** PSGにてレム睡眠中にphasicな筋活動上昇を認める(RWA)。



**A**



**B**

## 抗VGKC抗体関連辺縁系脳炎症例における治療後の所見:

**A:** MRI-T2強調画像では、辺縁系の信号変化は消失した。

**B:** PSGでは、レム睡眠中の筋活動は抑制され、正常なレム睡眠となった。

# Sleep Manifestations of Voltage-Gated Potassium Channel Complex Autoimmunity

Jason R. Cornelius, MD; Sean J. Pittock, MD; Andrew McKeon, MBBCh; Vanda A. Lennon, MD, PhD;  
Paula A. Aston, MD; Keith A. Josephs, MD; Maja Tippmann-Peikert, MD; Michael H. Silber, MBChB

**Objective:** To identify the spectrum of sleep disorders associated with autoantibodies reactive with voltage-gated potassium channel (VGKC) complexes.

**Design:** Case series of all patients with neurologic disorders of VGKC autoimmunity evaluated in the Mayo Clinic Center for Sleep Medicine (Rochester, Minnesota) between January 1, 1994, and February 1, 2010.

**Setting:** Academic referral center.

**Patients:** Fifteen consecutive patients were identified with limbic encephalitis ( $n=5$ ), Morvan syndrome ( $n=4$ ), and overlapping features ( $n=6$ ).

**Intervention:** Ten patients received immunotherapy (corticosteroids, cyclophosphamide, or mycophenolate mofetil).

**Main Outcome Measure:** Response to immunotherapy.

**Results:** The median VGKC autoantibody value at presentation was 1.51 nmol/L (range, 0.09-4.86 nmol/L). Neoplasms were discovered in 5 patients (33%) (thy-

moma [ $n=2$ ], prostate adenocarcinoma, colon adenocarcinoma, and melanoma). In 14 patients (93%), serious sleep disturbances were identified (insomnia, dream enactment behavior, suspected nocturnal epilepsy, and hypersomnia). Severe insomnia occurred in 9 patients (60%), regardless of neurologic presentation. Polysomnography at presentation (7 patients) revealed a mean sleep efficiency of 19% (4 patients had complete absence of sleep). Dream enactment behavior occurred in 8 patients (53%), including 3 of 5 with limbic encephalitis and all 4 with Morvan syndrome. Two of 7 polysomnograms demonstrated loss of rapid eye movement sleep muscle atonia; absent or minimal rapid eye movement sleep precluded interpretation in 4 patients. Sleep disorders resolved completely or almost completely in 8 of 10 patients who received immunotherapy.

**Conclusions:** Sleep disorders are cardinal manifestations of VGKC complex autoimmunity in association with a spectrum of neurologic presentations. They may respond favorably to immunotherapy.

Arch Neurol. 2011;68(6):733-738

抗VGKC抗体が関与する自己免疫疾患群15症例の睡眠異常を調べた  
(辺縁系脳炎5名、モルヴァン症候群4名、両者の複合病態6名)。  
結果、14症例に深刻な睡眠異常を認めた(不眠、夢幻様行動、夜間  
てんかん疑い、過眠)。

# Anti-Ma2 limbic encephalitis

- Autoimmune disorder
- Serum anti-Ma2 titers
- Paraneoplastic  
(testicular and lung cancer)
- Limbic syndrome plus
- Limbic syndrome precedes cancer
- RBD + narcolepsy-like phenotype

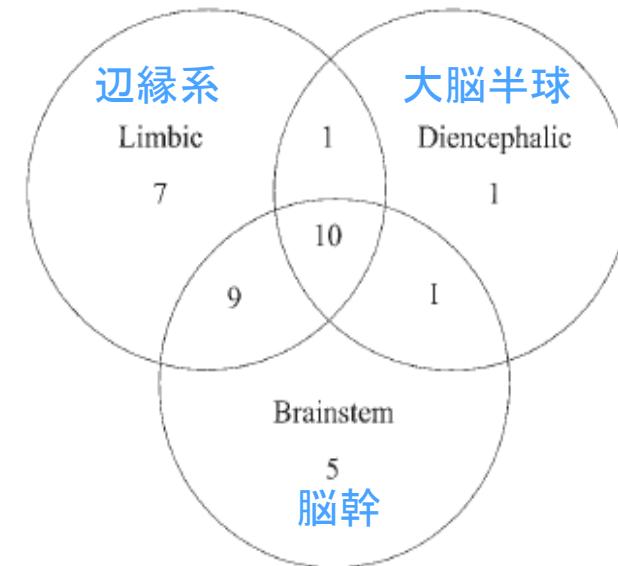


Fig. 1 Distribution of predominant syndromes in 34 patients with anti-Ma2 encephalitis. Twenty-one patients developed symptoms of multifocal involvement of the limbic system, diencephalon or brainstem. Thirteen patients developed unifocal involvement of these areas.

抗Ma2抗体関連辺縁系脳炎は、精巣癌や肺癌などに随伴する傍腫瘍性の脳炎である。辺縁系症状を主徴とするが、大脳症状や脳幹症状も合併しうる。辺縁系症状が腫瘍の診断に先行することが多い。RBDやナルコレプシー類似の睡眠異常を生じる。

# Hypersomnia as presenting symptom of anti-Ma2-associated encephalitis: Case study

Iñigo Rojas-Marcos,<sup>1</sup> Francesc Graus, Gema Sanz, Arturo Robledo, and Carlos Diaz-Espejo

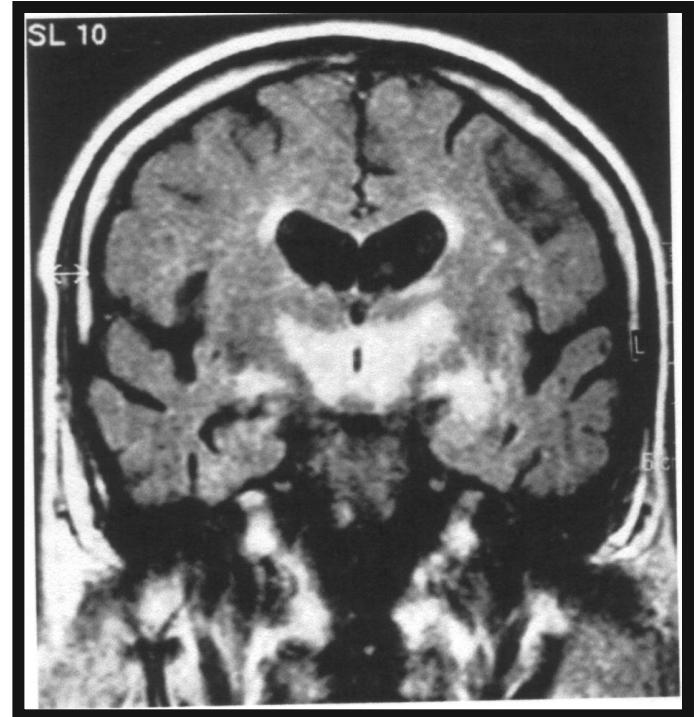
Department of Neurology, Hospital Juan Ramón Jiménez, Ronda Norte s/n, 21005 Huelva (I.R.-M., G.S., A.R., C.D.-E.); Department of Neurology, Hospital Clinic, Barcelona (F.G.); Spain

**HYPERSOMNIA  
NO CATAPLEXY**

**PSG OR MSLT NOT DONE**

**MRI: HYPOTHALAMIC DAMAGE**

**CSF HYPOCRETIN 58 pg/mL**



抗Ma2抗体関連脳炎症例にみられた過眠症状：

71歳男性、終日の傾眠症状を呈して受診。

幻覚や情動脱力発作なし。

PSG/MSLT未施行。MRI-FLAIRにて視床下部に高信号あり。

髄液中オレキシン58pg/mlと低下(正常>110pg/ml)。

ステロイド経口投与にて傾眠症状改善、視床下部の信号変化軽減。

## Narcolepsy, REM Sleep Behavior Disorder, and Supranuclear Gaze Palsy Associated With Ma1 and Ma2 Antibodies and Tonsillar Carcinoma

Chris Adams, MS; Andrew McKeon, MD, MRCPI; Michael H. Silber, MB, ChB; Rajeev Kumar, MD

**Objective:** To describe a patient with diencephalic and mesencephalic presentation of a Ma1 and Ma2 antibody-associated paraneoplastic neurological disorder.

**Design:** Case report.

**Setting:** The Colorado Neurological Institute Movement Disorders Center in Englewood, Colorado, and the Mayo Clinic in Rochester, Minnesota.

**Patient:** A 55-year-old man with a paraneoplastic neurological disorder characterized by rapid eye movement sleep behavior disorder, narcolepsy, and a progressive supranuclear palsy-like syndrome in the setting of tonsillar carcinoma.

**Intervention:** Immunotherapy for paraneoplastic neurological disorder, surgery and radiotherapy for cancer,

and symptomatic treatment for parkinsonism and sleep disorders.

**Main Outcome Measures:** Polysomnography, multiple sleep latency test, and neurological examination.

**Results:** The cancer was detected at a limited stage and treatable. After oncological therapy and immunotherapy, symptoms stabilized. Treatment with modafinil improved daytime somnolence.

**Conclusions:** Rapid onset and progression of multifocal deficits may be a clue to paraneoplastic etiology. Early treatment of a limited stage cancer (with or without immunotherapy) may possibly slow progression of neurological symptoms. Symptomatic treatment may be beneficial.

Arch Neurol. 2011;68(4):521-524

## HYPERSOMNIA CATAPLEXY

PSG : RBD  
MSLT: 2 SOREM  
MRI: NORMAL  
HYPOCRETIN NOT MEASURED

## 抗Ma1/Ma2抗体陽性の扁桃癌症例にみられたナルコレプシー・RBD・核上性注視麻痺：

55歳男性。過食と体重増加で発症し、垂直性眼球運動障害、傾眠、夜間の睡眠分断化と睡眼中異常行動、情動脱力発作、幻視が相次いで出現。PSGにて夜間異常行動とRWAを、MSLTにて睡眠潜時短縮とSOREM2/5回を認めた。頭部MRIは異常なし。髄液中オレキシンは未検。発症7ヶ月時点で扁桃癌と診断。ステロイドと免疫抑制剤投与にて症状進行が停止。

# REM Sleep Behavior Disorder and Narcoleptic Features in Anti-Ma2-associated Encephalitis

Yaroslau Compta, MD<sup>1</sup>; Alex Iranzo, MD<sup>1</sup>; Joan Santamaría, MD<sup>1</sup>; Roser Casamitjana, PhD<sup>2</sup>; Francesc Graus, MD<sup>1</sup>

SLEEP 2007;30:767-769

<sup>1</sup>Neurology Service, <sup>2</sup>Biochemistry Service, Hospital Clínic and Institut D'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain

HYPERSOMNIA  
NO CATAPLEXY  
PSG : RBD + SLEEP EFFICIENCY 48%  
MSLT: 4 SOREM  
MRI: NO HYPOTHALAMIC DAMAGE  
CSF HYPOCRETIN 49 pg/mL

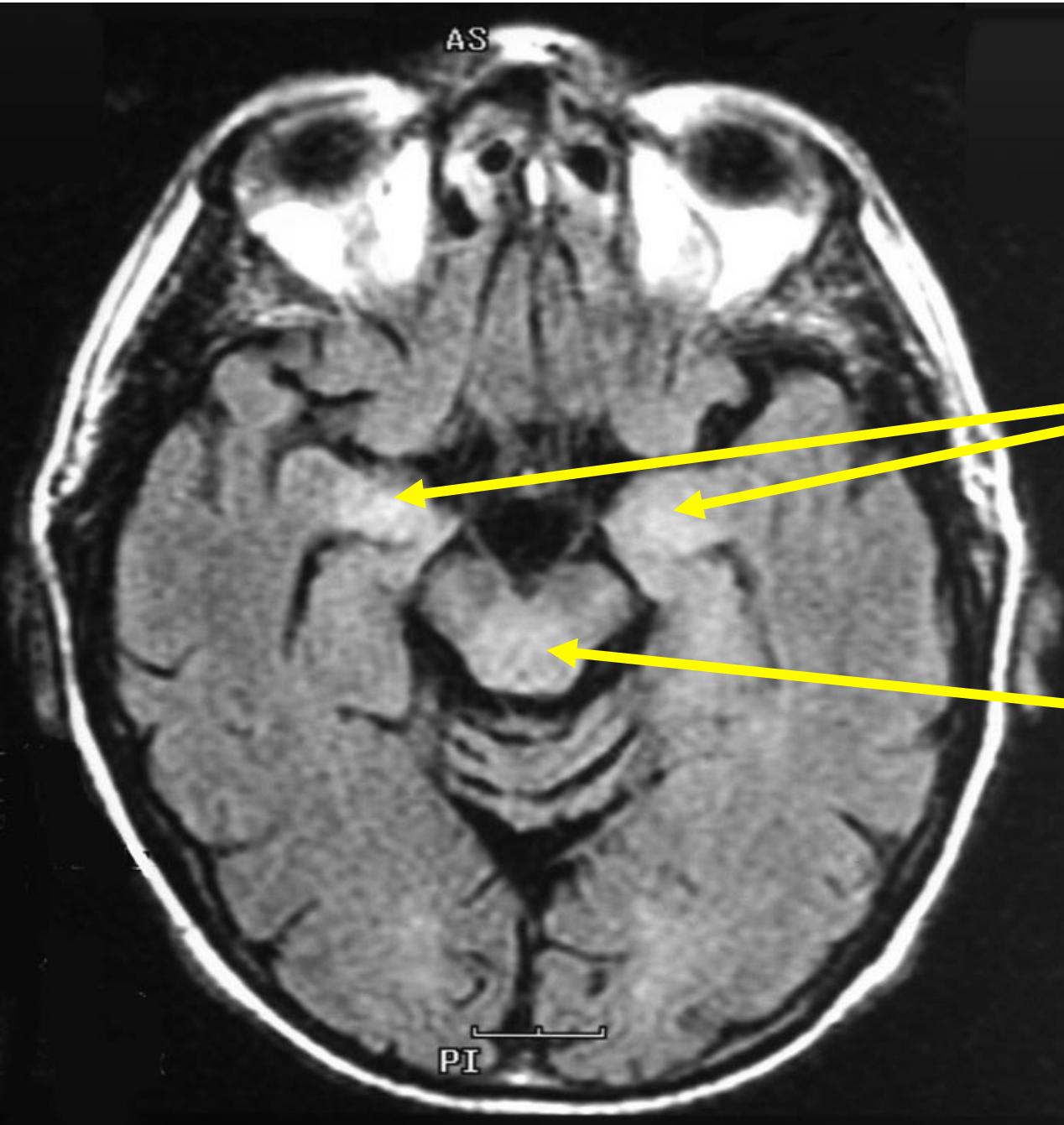
## RBDとナルコレプシーの臨床的特徴がみられた抗Ma2抗体関連脳炎症例

69歳男性。3ヶ月間で重度の過眠・記憶障害・パーキンソニズム・眼球運動障害が出現。情動脱力発作・睡眠麻痺・入眠時幻覚・高体温・体重増加は認めず。PSGにてRWAと異常行動、睡眠効率低下(48%)あり。MSLTにてSOREM4/5回。MRI-RLAIRにて両側の中脳背外側・扁桃体・視床傍正中部に高信号病変あり、視床下部に病変なし。髄液中オレキシン49pg/mlと低下。抗Ma2抗体陽性だが腫瘍本体不明。RBDとナルコレプシーの特徴はともにレム睡眠の異常に関連しており、(1)これらは扁桃体をはじめとする病変で呈しうること、(2)抗Ma2抗体関連脳炎で出現しうること、が示唆された症例。

抗Ma2抗体関連脳炎

症例のMRI

(症状と責任病巣との対応)



Limbic syndrome

辺縁系症状の責任病巣  
(扁桃体)

Brainstem syndrome

脳幹症状の責任病巣

Anti- Ma2

抗Ma2抗体陽性

# Conclusions on sleep disorders associated with neuronal antibodies

RBD and a narcoleptic-like phenotype may occur due to **direct or indirect** damage of either the brainstem, amygdala or posterior hypothalamus

抗神経抗体関連疾患における睡眠異常のまとめ：

RBDやナルコレプシー様の臨床症状が、脳幹・扁桃体・後部視床下部のいずれかの直接的または間接的な障害によって出現することがある。  
(障害部位により、RBDまたはナルコレプシー様症状のいずれか、あるいはその両方が出現する。以降のスライドにその説明の模式図が続く)

# POSTERIOR HYPOTHALAMUS

後部視床下部

レム睡眠をつくりだす  
中枢は脳幹である。

レム睡眠中、脳幹は  
後部視床下部や扁桃  
体との相互連絡を介  
した調節を受けている。

Hypocretin オレキシン

AMYGDALA 扁桃体

Glutamate グルタミン酸

BRAINSTEM 脳幹

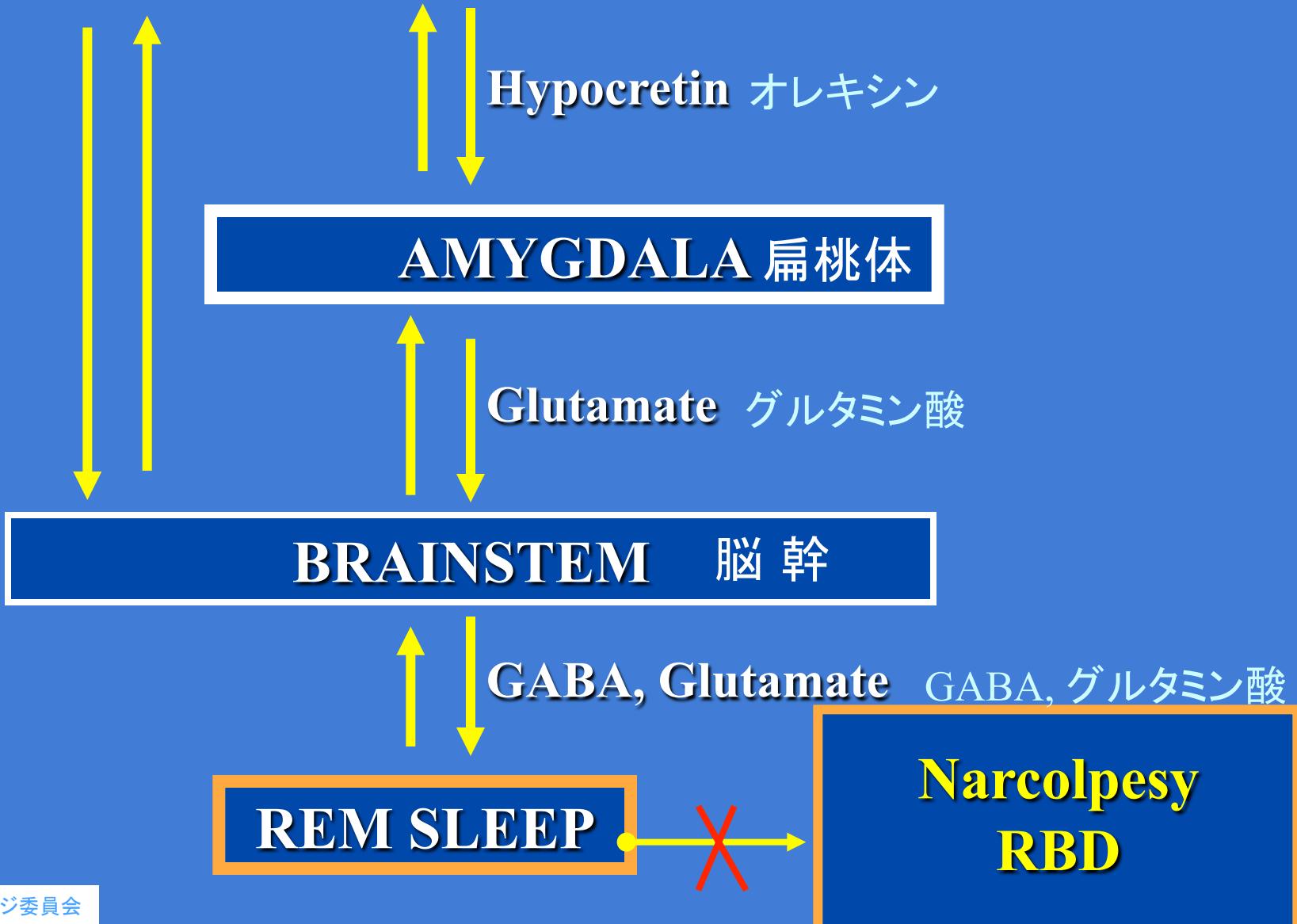
GABA, Glutamate GABA, グルタミン酸

REM SLEEP

# POSTERIOR HYPOTHALAMUS

## 後部視床下部

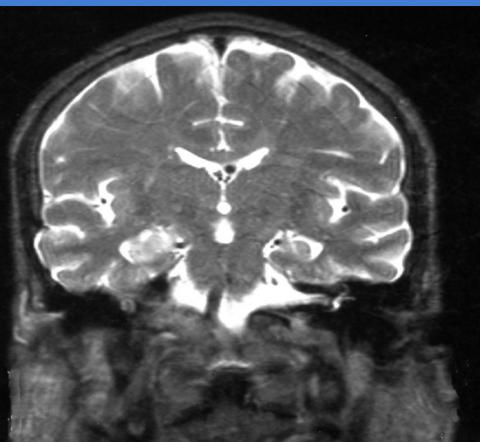
ナルコレプシーや  
RBDの発現には、  
扁桃体の機能異常  
(異常な活性化)が  
関与する。



# POSTERIOR HYPOTHALAMUS

後部視床下部

Anti potassium-LE



Hypocretin オレキシン

AMYGDALA

扁桃体

Glutamate グルタミン酸

BRAINSTEM 脳幹

Limbic damage  
No brainstem damage  
No hypothalamic damage

RBD  
Normal hypocretin  
No narcolepsy

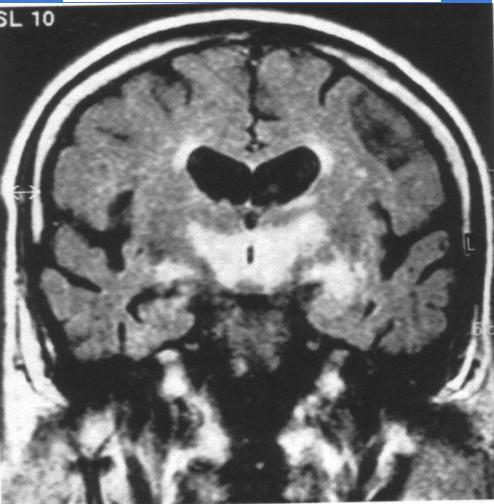
GABA, Glutamate GABA, グルタミン酸

REM SLEEP

RBD

抗VBKC抗体関連辺縁系脳炎症例では、扁桃体病変によりRBDがみられたが、後部視床下部は正常であったためナルコレプシー症状はみられなかった。

Anti Ma2 LE



# POSTERIOR HYPOTHALAMIC 後部視床下部



Hypocretin オレキシン

AMYGDALA 扁桃体

Glutamate グルタミン酸

BRAINSTEM 脳幹

GABA, Glutamate GABA, グルタミン酸

REM SLEEP

Narcolepsy

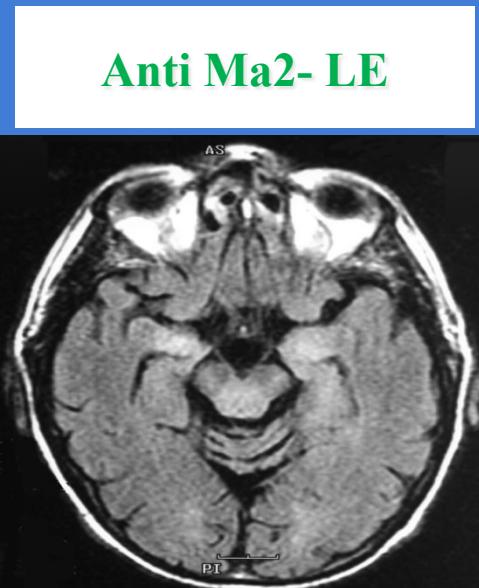
Hypothalamic damage  
Low hypocretin

No brainstem damage  
No limbic damage  
No RBD

抗Ma2抗体関連辺縁系脳炎症例では、後部視床下部病変によりナルコレプシー症状(過眠)がみられたが、扁桃体は正常であったためRBDはみられなかった。

# POSTERIOR HYPOTHALAMUS

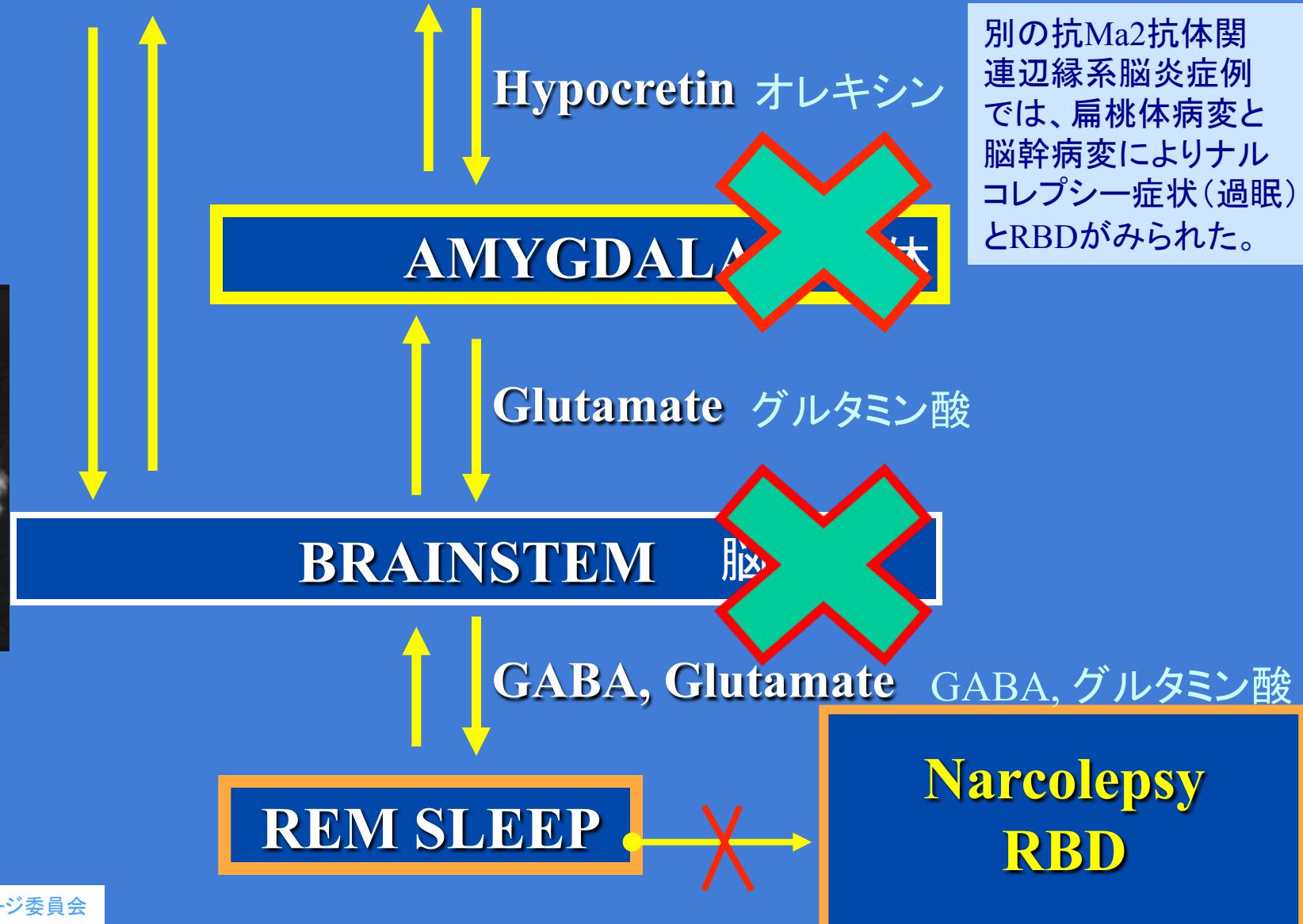
後部視床下部



Anti Ma2- LE

Limbic + brainstem damage  
Low hypocretin

RBD  
Narcolepsy



# Sleep disorders associated with neuronal antibodies

- REM sleep behavior disorder
  - Brainstem damage (anti-Ma2 LE)
  - Amygdalar dysfunction (Potassium channel LE)
- Narcolepsy-like phenotype
  - Posterior hypothalamic damage (Hypersomnia)
  - Amygdalar dysfunction (Cataplexy)

逆に原因論からみると、RBDは脳幹障害(抗Ma2抗体関連辺縁系脳炎)や扁桃体機能異常(抗VGKC抗体関連脳炎)で、ナルコレプシー様症状は後部視床下部障害(→過眠)や辺縁系機能異常(→カタプレキシー)でみられる。