

学 位 論 文 要 旨

氏 名 柳田 敦子

論 文 題 目

「Clinically based score predicting cryptogenic NORSE
at the early stage of status epilepticus」

(てんかん重積状態発症早期に cryptogenic NORSE を
予測する臨床情報に基づいたスコア)

Clinically based score predicting cryptogenic NORSE at the early stage of status epilepticus (てんかん重積状態発症早期に cryptogenic NORSE を予測する臨床情報に基づいたスコア)

氏 名 柳 田 敦 子

【序論】 new-onset refractory status epilepticus (NORSE) は、新規に発症した、発症時には原因が特定できていない難治性てんかん重積状態を示す名称である。十分な検索を行ってもなお、原因が特定されない場合には Cryptogenic NORSE (C-NORSE)と呼ばれている。2015 年に報告された NORSE130 例のコホート研究によると、NORSE の約半数は C-NORSE であったが、残りは二次性であった。二次性の場合、様々な神経細胞表面 (neuronal surface : NS) に対する自己抗体 (抗 NS 抗体) が検出されている。同定されている抗 NS 抗体の中で最も多いのは *N*-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) に対する抗体である。抗 NS 抗体陽性の NORSE では、抗てんかん薬に加え、抗 NMDAR 脳炎に準じた免疫療法の早期導入が推奨されている。一方、C-NORSE では明確な治療指針はないが、病態に神経炎症が関与していることが示されており、炎症や免疫反応を抑制する薬剤も使用されてきている。しかし、現時点では有効性が証明された治療法はなく、機能予後も不良である。C-NORSE と二次性の NORSE の鑑別には、抗 NS 抗体検査が必須であるが、実臨床上ではてんかん重積状態発症早期に抗体結果を得ることは難しく、両者の鑑別には時間を要する。当教室では、てんかん重積発症早期に C-NORSE と二次性 NORSE を鑑別する方法として、C-NORSE と抗 NMDAR 脳炎の臨床像の違いに基づいて、6 項目から構成される簡易な臨床スコア (C-NORSE score ; 0~6 点) を考案した。5 点以上の high score の場合には、抗 NS 抗体が検出される可能性は低いことを少数例で検討し、C-NORSE score の第 1 報を報告した (Iizuka T, et al. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017;4:e396)。

【目的】 てんかん重積状態発症早期に得られる臨床情報に基づいたスコア (C-NORSE score) が、C-NORSE を予測するか否かを明らかにし、C-NORSE score の有用性を検討する。

【方法】 2007 年 1 月 1 日から 2019 年 12 月 31 日までの間に診断目的で抗 NS 抗体を測定した、発症時に原因が不明であった著明な運動症状を伴うてんかん重積状態 (status epilepticus with prominent motor symptoms: SE-M) を呈した患者 83 例を対象に、C-NORSE score および臨床情報を後方視的に検討した。C-NORSE score は、①薬剤抵抗性の SE-M を認める、②発症前は健康である、③SE-M に先行する原因不明の発熱を認める、④SE-M に先行する精神・行動異常や記憶障害を認めない、⑤経過中、口部・顔面・四肢に持続するジスキネジアを認めない、⑥左右対称性の頭部 MRI 異常を認める、の 6 項目で構成される。各項目は 1 点であるが、項目①と②は必須項目とし、5 点以上を high score、4 点以下を low score と定義した。抗 NS 抗体は、バルセロナ大学の Dalmau 研究室にて、ラット脳凍結切片を用いた immunohistochemistry (IHC) と標的抗原を発現させた cell-based assay を用いて測定した。

【結果】 83 例中 31 例 (37.3%) が high score で、52 例 (62.7%) が low score であった。high score 群では、low score 群と比較し、SE-M に先行する発熱 (28/31 vs 24/52)、人工呼吸器装着 (31/31 vs 36/52)、左右対称性の頭部 MRI 異常 (26/31 vs 12/52) の頻度が高かったが、ジスキネジア (2/31 vs 30/52) の頻度は低かった。また、high score 群では、SE-M に先行する精神・行動異常や記憶障害 (0/31 vs 27/52)、髄液中の Oligoclonal bands (0/27 vs 11/38)、随伴腫瘍 (0/31 vs 13/52)、抗 NS 抗体 (0/31 vs 29/52) は 1 例も認めなかった。最終的に 83 例中 33 例 (発症年齢中央値: 27 歳、女性 18 例 [54.5%]) が C-NORSE と診断された。5 点以上の C-NORSE score の感度と特異度はそれぞれ、93.9% (95%CI 0.87-0.94) と 100% (95%CI 0.95-1.00) であった。

【考察】 本研究において、C-NORSE score は高い感度と特異度をもって C-NORSE を予測し得ること、high score の場合は抗 NS 抗体が検出される可能性は低いこと、C-NORSE は抗 NS 抗体陽性例とは異なる臨床的特徴を有してい

ることが示された。C-NORSE の病態は不明であるが、髄液中の Interleukin(IL)-6、IL-8、あるいは C-X-C motif chemokine ligand 10 (CXCL10) が上昇することが報告されていることから、自然免疫や神経炎症が C-NORSE の病態に関与している可能性がある。一方、IHC を用いても、抗 NS 抗体を含めた自己抗体が検出されない点、髄液から oligoclonal bands が検出されない点、ステロイドパルス療法や免疫グロブリン大量静注療法など第一選択免疫療法への反応性が不良であることから、抗 NS 抗体を介して発症する自己免疫性脳炎とは異なっている。しかし、細胞傷害性 T 細胞の関与については十分に検討されていない。C-NORSE の治療方針は確立していないが、ケトン食の他、IL-1 受容体阻害薬、IL-6 受容体阻害薬など炎症抑制効果のある治療薬の有効性が検討されている。SE-M 発症早期に C-NORSE を予測して治療方針を立てることは臨床上極めて重要であり、C-NORSE score は臨床上有用なスコアである。

【結論】 high C-NORSE score を有する患者は、抗 NS 抗体が検出される可能性は低く、SE-M 発症早期に C-NORSE を予測する上で、この C-NORSE score は有用である。