

学位論文

「Practical issues in measuring autoantibodies  
to neuronal cell-surface antigens  
in autoimmune neurological disorders: 190 cases  
(自己免疫性神経疾患で抗神経細胞表面抗原抗体を測定  
する際の実臨床上の留意点：190例における検討)」

## 要 旨

【背景】これまで原因不明とされてきた非感染性の急性脳炎の一群において、新規の神経細胞表面抗原 (neuronal cell-surface [and synaptic] antigens: NSAs) に対する自己抗体が関与していることが、2005年以降に明らかとなり、急性脳炎の概念は大きく変化し、自己免疫性脳炎 (autoimmune encephalitis: AE) が注目されるようになった。抗NSA抗体は、1960年代から知られてきた腫瘍神経共通(細胞内)抗原に対する古典的な傍腫瘍性抗神経抗体とは異なり、NSAsに直接結合する病原性のあるIgG型抗体である。2016年には、AEを「possible AE」、「probable AE」、「definite AE」の3段階に分けて診断し、免疫療法を早期から導入するための臨床的アプローチが提唱された。その中で、「possible AE」、「probable anti-NMDAR encephalitis」、「definite autoimmune limbic encephalitis (ALE)」など新しい診断基準も提唱された。診断基準には他の疾患が除外できることが必須項目に含まれているが、発症早期に他の疾患を完全に除外することは困難である。Central nervous system lupusなどの全身性自己免疫性疾患やてんかん性疾患は除外診断に含まれているが、SLEを基盤に発症した脳炎や新規発症難治性てんかん重積状態 (new-onset refractory status epilepticus: NORSE) をAEの範疇で捉えるか否かは結論が出て

いない。本邦では本抗体を測定できる施設は限られており、また、複数の抗体を網羅的に測定できる機関もない。各診断基準の抗体検出率も不明であり、実臨床では抗体を測定する上で様々な課題がある。

【目的】本研究の目的は、自己免疫性神経疾患 (autoimmune neurological disorders: ANDs) で抗 NSA 抗体を測定する際の実臨床上の課題や留意点を明らかにすることである。

【方法】2007年1月～2017年9月の間に ANDs の疑いで抗 NSA 抗体を測定した 221 例のうち、非自己免疫性疾患等の理由で 31 例を除外した 190 例 (年齢中央値 37 歳 [4～91 歳]、女性 119 例 [63%]) を対象に、臨床情報を後方視的に検討し、抗体の検出率および表現型と NSAs との関係について評価した。抗 NSA 抗体はラットの脳凍結切片を用いた免疫組織化学

(immunohistochemistry: IHC) と、NSAs を細胞表面に発現させた cell-based assay (CBA) で、バルセロナ大学の Josep Dalmau 先生の研究室で測定した。測定した NSAs は、NMDAR、alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4- isoxazolepropionic acid receptor (AMPA)、gamma-aminobutyric acid-A receptor (GABA<sub>A</sub>R)、gamma-aminobutyric acid-B receptor (GABA<sub>B</sub>R)、metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5)、contactin-associated proteinlike 2 (CASPR2)、dipeptidyl-peptidase-like protein 6 (DPPX)、leucinerich glioma inactivated-1 (LGI1)、neurexin-3α と glycine receptor (GlyR) である。

抗体測定は文書で同意取得後に実施し、本研究は、北里大学医学部・病院倫理委員会で承認を得て実施した(承認番号：B17-144)。

【結果】190 例中 54 例 (28%) に抗 NSA 抗体が検出された。同定された NSAs は、NMDAR (n=39) が最も多く、AMPA (n=3)、LGI1 (n=3)、GlyR (n=3)、GABA<sub>A</sub>R (n=2)、GABA<sub>B</sub>R (n=1)、mGluR5 (n=1)、抗原未同定の NSAs (n=6) で、3 例では複数の抗 NSA 抗体を有していた。抗 NSA 抗体の検出率は、possible AE が 34% (46/134)、probable 抗 NMDAR 脳炎 85% (34/40)、definite ALE 46% (11/24)、stiff-person spectrum disorder (SPSD) 22% (4/18) であった。表現型と NSAs との関係では、抗 NMDAR 抗体は典型的な抗 NMDAR 脳炎の表現型を呈した患者の 85% (34/40)、抗 LGI1 抗体は definite ALE 患者の 25% (3/24)、抗 GlyR 抗体は SPSD の病型のうち stiff-person syndrome-plus の 25% (2/8) と stiff-limb syndrome の 17% (1/6) に検出された。一方、全身性自己免疫性疾患 11 例と NORSE 14 例では、いずれの患者からも抗 NSA 抗体は検出されなかった。

【結論】抗 NSA 抗体は ANDs の 28% に検出された。抗 NMDAR 抗体が最も多く、次いで AMPA、LGI1、GlyR に対する抗体が多かった。各診断基準の抗体検出率は、probable 抗 NMDAR 脳炎、definite ALE、possible AE、SPSD の順で高かった。抗 NSA 抗体は、全身性自己免疫性疾患あるいは NORSE 患者では検出されなかったが、NMDAR、LGI1 および GlyR と表現型との間に関連性を認めたことから、臨床病型に即して抗体を測定することが実臨床上重要である。