

「Status epilepticus suspected autoimmune:
Neuronal surface antibodies and main clinical features」
(自己免疫機序の関与が疑われたてんかん重積状態における
抗神経表面抗体と臨床的特徴の検討)

須賀 裕樹

(要 約)

【序論と目的】

てんかん重積状態 (status epilepticus: SE)とは、てんかん性発作の発作停止機構の破綻、あるいは異常に遷延する発作を引き起こす機構が惹起された状態であり、神経細胞死などによる長期的な後遺症をもたらす状態である。SEは脳血管障害や電解質異常など様々な病因によって生じるが、神経表面 (neuronal surface: NS)に対する IgG 型の自己抗体 (抗 NS 抗体)を有する自己免疫性脳炎 (autoimmune encephalitis: AE)も病因の一つである。AEに関連した発作は抗てんかん薬に抵抗性であることが多く、新規発症難治性てんかん重積状態 (new-onset refractory status epilepticus: NORSE)を呈することもある。抗 NS 抗体を有する SE では免疫療法が奏効することから、SE 発症早期に抗 NS 抗体を測定する必要がある。しかし、抗 NS 抗体の測定には数週間かかる場合があり、診断と治療が遅延する。てんかん患者において自己免疫機序が関与している急性症候性発作を鑑別するためのスコアが報告されてきているが、自己免疫機序の関与が疑われる SE 患者における抗 NS 抗体の検出率や抗体の有無を予測する臨床的特徴については十分に検討されていない。また、SE 患者における頭部 MRI 所見と抗 NS 抗体との関係についても明らかにされていない。

そこで、自己免疫機序の関与が疑われた SE 患者における抗 NS 抗体の検出率と抗体の有無を予測し得る臨床的特徴、また頭部 MRI 所見と抗 NS 抗体の関係について明らかにするために、本研究を実施した。

【方法】

2007 年 1 月 1 日から 2020 年 9 月 15 日までの間に抗 NS 抗体を測定した患者のうち、発症時原因不明で自己免疫機序の関与が疑われた SE 患者 137 例の臨床情報を後方視的に調査し、抗 NS 抗体の検出率を算出し、抗体陽性群と陰性群の臨床像を比較した。SE の診断は 2015 年の ILAE による SE の臨床上の定義「(1) 痙攣発作が 5 分以上持続、あるいは (2) 2 回以上の痙攣発作を認め、その間の意識の回復が不完全」および、非痙攣性てんかん

重積状態 (nonconvulsive status epilepticus: NCSE)の脳波基準である改訂版ザルツブルグ基準に基づいた。さらに、頭部 MRI 所見を、1) 異常なし、2) 両側側頭葉内側に病変が限局している autoimmune limbic encephalitis (ALE)型、3) ALE 型に加えて側頭葉内側以外に病変を伴う ALE-Plus 型、4) 多巣性皮質・皮質下病変を認める multifocal cortico-subcortical (MCS)型、および 5) その他に分類し、両群間で比較した。抗 NS 抗体は、バルセロナ大学の Dalmau 研究室で、ラットの脳凍結切片を用いた免疫組織化学染色と標的抗原を HEK293 細胞に発現させた cell-based assay を用いて測定した。

本研究は北里大学医学部・病院倫理委員会の承認を受けている(B18-193)。また、抗体測定および抗体結果を含めた臨床情報の研究利用に関する同意は、患者もしくはその家族から文書にて取得した。

【結果】

・抗 NS 抗体の検出頻度

44 例 (32.1%)に抗 NS 抗体を認めた。その標的抗原の内訳は *N*-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR)が 35 例と最も多く、内 1 例は γ -aminobutyric acid B receptor (GABAbR)と α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor (AMPA)を同時に認めた。その他、 γ -aminobutyric acid A receptor (GABAaR)が 5 例、leucine-rich glioma-inactivated 1 (LGI1)が 2 例、GABAbR が 1 例、新規の NS 抗原が 1 例であった。

・抗 NS 抗体陽性群の臨床的特徴

抗体陽性群では陰性群に比して、SE に先行する頭痛、SE に先行する精神・行動異常や記憶障害、不随意運動、髄液細胞数増多、IgG index 上昇、髄液 oligoclonal bands、および随伴腫瘍を認める頻度が高かったが、SE に先行する発熱は 2 群間で差はなかった。頭部 MRI 異常所見は 100 例 (73.0%)で認められた。ALE 型と MCS 型の頭部 MRI 所見の頻度は 2 群間で差はなかったが、抗体陽性群では陰性群に比して ALE-Plus 型の頭部 MRI 所見を認める頻度は低かった。

・最終診断

137 例中 44 例 (32.1%)は、抗体検査の結果、抗 NS 抗体陽性の AE と診断された。その内訳は、抗 NMDAR 脳炎 35 例、抗 GABAaR 脳炎 5 例、抗 LGI1 脳炎 2 例、抗 GABAbR 脳炎 1 例、抗原未同定の抗 NS 抗体陽性の AE 1 例であった。

抗 NS 抗体陰性 93 例 (67.9%)の最終診断は、C-NORSE 34 例、autoantibody-negative but probable AE 20 例、possible AE 15 例、抗 NS 抗体陰性の definite ALE 3 例、systemic lupus erythematosus (SLE)に合併した脳炎 2 例、ADEM 1 例、神経ベーチェット病 1 例、神経内分泌腫瘍に伴う傍腫瘍性神経症候群 1 例、他 16 例はウイルス感染症や、プリオン病、腫瘍などの非自己免疫性の神経精神疾患であった。

・頭部 MRI 所見と抗 NS 抗体および臨床病型との関係

抗 NMDAR 脳炎では約半数に頭部 MRI 異常所見を認めたが ALE 型の頭部 MRI 所見はわずか 11.4%であった。一方、抗 LGI1 脳炎では 2 例中 2 例に ALE 型を、抗 GABAaR 脳

炎では 5 例中 5 例に MCS 型の頭部 MRI 所見を認めた。ALE-Plus 型の頭部 MRI 所見を呈した 23 例中 18 例は抗 NS 抗体陰性の cryptogenic NORSE (C-NORSE) と呼ばれる臨床病型であった。

【考察】

・抗 NS 抗体の検出率

2015 年に報告された SE の大規模コホート研究では、SE 患者の 0.4% でしか抗 NS 抗体が検出されていない。従って、SE 患者においては抗 NS 抗体が関与している可能性は非常に低いと推測されるが、抗 NS 抗体陽性の AE では標的抗原によって 4.5% から 42.3% の頻度で SE を発症すると報告されている。本研究のコホートでは 32% に抗 NS 抗体が検出されており、通常の検査では SE の原因が同定できず、自己免疫機序の関与が疑われた SE 患者においては抗 NS 抗体を積極的に測定する必要がある。

・抗 NS 抗体陽性例の臨床的特徴

また、SE に先行する頭痛、SE に先行する精神・行動異常や記憶障害、不随意運動、髄液の炎症所見、および随伴腫瘍の存在は抗 NS 抗体陽性を示唆するため、これらの臨床的特徴は AE の早期診断を補助し、免疫療法の早期開始を促し得る。

・頭部 MRI と抗 NS 抗体の関係

頭部 MRI は SE および AE の診療において重要な検査であるが、その解釈には注意が必要である。抗 LGI1 脳炎では ALE 型、抗 GABA_AR 脳炎では MCS 型の頭部 MRI 所見が特徴的所見と報告されているが、疾患に特異性のある所見ではないことが示された。中でも ALE-Plus 型の頭部 MRI 所見は C-NORSE で最も認められ、抗 NS 抗体とは関連せず、難治性の発作活動の結果を反映している可能性が高いことが示唆された。

【結論】

自己免疫機序の関与が疑われた SE 患者の 3 人に 1 人で抗 NS 抗体が検出された。特定の臨床徴候および髄液の炎症所見は抗 NS 抗体陽性を示唆するが、ALE 型および MCS 型の頭部 MRI 所見は抗 NS 抗体陽性の AE に特異性のある所見ではなく、ALE-Plus 型の頭部 MRI 所見を呈する症例では抗 NS 抗体が検出される可能性は低い。