

# 学 位 論 文 要 旨

氏 名

須賀 裕樹



論 文 題 目

「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)

指 導 教 授 承 認 印

西 山 和 利



# 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)

氏 名 須賀 裕樹

---

【序論】 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。

【目的】 臨床的に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陽性例の臨床的特徴および頭部 MRI 所見との関係を明らかにする。

【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。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、及び 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。

【結果】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 $\gamma$ -aminobutyric acid B receptor（GABA<sub>B</sub>R）と $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor（AMPA<sub>R</sub>）を同時に認めた。その他、 $\gamma$ -aminobutyric acid A receptor（GABA<sub>A</sub>R）が5例、leucine-rich glioma-inactivated 1（LGI1）が2例、GABA<sub>B</sub>Rが1例、新規のNS抗原が1例であった。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、及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。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GABA<sub>A</sub>R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】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。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、及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臨床医の意思決定を補助し、AEの早期診断と免疫療法の早期開始を促し得る。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<sub>A</sub>R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抗体に関連せず、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。一部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。