

< Symposium 22-1 > 自己免疫性脳炎の最近の知見

抗 NMDA 受容体脳炎における臨床スペクトラムと治療戦略：現状と問題点

飯塚 高浩¹⁾ 井島 大輔¹⁾ 金子淳太郎¹⁾ 西山 和利¹⁾

要旨：抗 NMDA 受容体脳炎は、NR1 subunit 上の細胞外立体的エピトープを認識する IgG 抗体によって生じる疾患である。本疾患は卵巣奇形腫を有する若年女性に好発するが、性別や腫瘍の有無に関係なくあらゆる年齢層で発症しえる。統合失調症、痙攣、CJD, seronegative NMO, HSV 脳炎でも本抗体が検出され、臨床スペクトラムの多様性が指摘されているが、慎重に判断する必要がある。本疾患は治療反応性とされているが、約半数は第一選択免疫療法や腫瘍切除は無効であり、死亡率は約 7%、発症 24 ヶ月後も約 20%に高度の後遺症をみとめている。難治例では第二選択免疫療法（cyclophosphamide と rituximab）の早期開始が推奨されているが、本邦では未承認のため、十分な免疫治療ができないのが現状である。

（臨床神経 2014;54:1098-1102）

Key words：NMDA 受容体, 脳炎, 臨床スペクトラム, 治療戦略, 問題点

はじめに

イオンチャネル型グルタミン酸受容体は、*n*-methyl-D-aspartate 受容体 (NMDAR), α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid 受容体 (AMPA), およびカニン酸受容体に分類されている。NMDAR は、2つの NR1 subunit と 2つの NR2 subunit のヘテロ 4 量体で構成されており、ニューロンのシナプス後膜に cluster を形成し、シナプスの可塑性や記憶および学習に関与している。NR subunit には ligand-binding domain (LBD) があり、NR1 subunit にはグリシンが、NR2 subunit にはグルタミン酸が結合する。LBD の N 末端側には amino-terminal domain (ATD) が存在する。抗 NMDAR 脳炎は、NR1 subunit の ATD 上にある立体的エピトープを認識する IgG 抗体によって生じる疾患である¹⁾。

本稿では、疾患概念の変遷、臨床スペクトラム、および診断・治療上の留意点に焦点を絞って述べる。

疾患概念の変遷

本疾患は、2005 年に報告された「新規の抗細胞表面抗原抗体を有していた卵巣奇形腫に関連する傍腫瘍性脳炎 4 例」に始まる。その後、NR1 と NR2 subunit を HEK293 細胞に共発現させた cell-based assay (CBA) によって、本抗体認識部位は NMDAR 上の細胞外立体的エピトープであることが判明し、「Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma」の名称で 12 例が報告され、2007 年に疾患概念が確立した²⁾。全例奇形腫を有しており、患者 IgG 抗体が腫瘍内神経組織に発現している NR1 あるいは NR2 subunit に結合することから、液性免疫を介する傍腫瘍性

脳炎として報告された。これを契機に患者数が急速に増加し、2008 年には 100 例³⁾、2011 年には 400 例⁴⁾が報告され、2013 年には世界 35 カ国から収集された約 500 例の長期予後調査結果も報告された⁵⁾。

577 例の検討では⁵⁾、発症年齢は 8 ヶ月～85 歳（中央値 21 歳）、18 歳未満が 37% を占め、あらゆる年齢層で発症しえるが、45 歳以上は全体の 5% とまれである。女性が 81% と圧倒的に女性に多いが、男性の比率は 12 歳未満では 39%、46 歳以上では 43% を占めている。腫瘍合併率は、小児や男性の占める割合が増加するにつれ徐々に減少し、38% と報告された⁵⁾。しかし、女性の 46% に腫瘍をみとめ、13～44 歳に好発している。腫瘍の 94% は卵巣奇形腫であり、卵巣以外は 2% と非常にまれである。一方、男性では 6% に腫瘍が確認されている。

本抗体は、抗 NMDAR 抗体の名称で広く知られるようになったが、CBA とはことなる方法で測定された NR1 や NR2 subunit の線状エピトープを認識する抗体も「広義の抗 NMDAR 抗体」の範疇に入るため、混乱を招く結果となった。しかし、その後、最重要エピトープは、NR1 subunit 上の ATD の一部 (G369) であることが判明し¹⁾、本抗体は NR2A や NR2B に対する抗体とはことなる抗体である。

本抗体は IgG1 と IgG3 subclass に属しているが、補体介在性にニューロンを障害するのではなく、NMDAR の内在化 (internalization) を促進することによって受容体の発現数を減少させ、NMDAR 機能が低下すると考えられている^{3,4)}。GABA 作動性介在ニューロンの NMDAR 機能の低下は、ドパミン作動性ニューロンやグルタミン酸作動性ニューロンの脱抑制を招き、グルタミン酸とドパミンの調節障害が生じると推測され、著明な精神症状、緊張病性混迷あるいは不随意運動は、神経ネットワークの機能障害によって生じると考えら

¹⁾ 北里大学医学部神経内科学〔〒 252-0374 神奈川県相模原市南区北里 1-15-1〕

(受付日：2014 年 5 月 23 日)

れている。炎症性細胞浸潤、浮腫、グリオシスなど脳実質の障害も生じえるが、本抗体を介する受容体の trafficking の障害が本疾患の根幹をなしている疾患である。

臨床スペクトラムの広がり

典型例では, prodromal, psychotic, unresponsive, hyperkinetic, slowly recovery phase と, 本疾患に特徴的な経過をたどる⁶⁾ (しかし, 絶対的なものではない)。本稿では, 典型的な臨床像の記載は割愛し, 臨床スペクトラムの多様性について述べる。

抗 NMDAR 抗体とてんかん

2009 年, 45 歳以下の新規発症の原因不明なてんかん女性患者 19 例中 5 例 (26%) に抗 NMDAR 抗体が検出されたと報告された⁷⁾。しかし, 5 例中 4 例は著明な精神症状をとまなっており, 意識障害や言語障害もある症例もふくまれていることから, 抗 NMDAR 脳炎の軽症型あるいは不全型ともいえる。ただし, 1 例は痙攣のみを呈していた。当科でも痙攣のみを呈した男性例を 2 例経験している。現在では, autoimmune epilepsy という概念も提唱されており, 本抗体以外に, 抗 AMPAR 抗体, 抗 GABABR 抗体, 抗 GABAAR 抗体, 抗 Lgi1 抗体, 抗 GAD 抗体など多数のシナプス関連抗体が報告されている。

では, 「どのようなてんかん患者に抗体を測定し, 免疫療法をおこなえばよいであろうか?」Table 1 に示したいいくつかの特徴を有する症例には, autoimmune epilepsy をうたがって, 上記シナプス関連抗体を測定してみる価値はある。また, 陰性でも抗てんかん薬に抵抗性を示す症例には免疫療法を試す価値はある。

しかし, 「広義の抗 NMDAR 抗体」が陽性となりえる, 発熱にともなって致死的な痙攣重積状態にいたる原因不明の「新規発症難治性てんかん重積型脳炎 (NORSE; new-onset refractory status epilepticus)」, あるいは「難治頻回部分発作重積型急性脳炎 (AERRPS)」と抗 NMDAR 脳炎を混同してはならない。

抗 NMDAR 抗体と精神疾患

2011 年, 初発の統合失調症患者 46 例中 3 例 (6.5%) に抗 NMDAR 抗体が検出されたと Vincent らのグループから報告された。これにより統合失調症患者の中に本疾患患者が埋もれている可能性があることが指摘された。いいかえれば「統合失調症患者全員に抗体を測定すべきなのか, あるいはどのような精神疾患患者に抗体を測定すべきであろうか」という問題が提起されたことになる。これに対し, Dalmau らはいくつかの論文を報告している。たとえば, 206 例の統合失調症患者と 270 例の健常者で本抗体を測定したが, 1 例も抗体陽性者はいなかったことを示し, すでに確定診断がついている統合失調症患者や鬱病患者に対しては本抗体を測定する必要はないと述べている。しかし, 本抗体陽性者 571 例中 23 例 (4%) は精神症状のみを呈しており, その内 5 例は初発時に, 残りの 18 例は再発時に出現していたと報告している⁸⁾。23 例の 91% が若年女性 (年齢中央値 20 歳), 43% に卵巣奇形腫を合併していた。主たる精神症状は妄想思想, 情緒障害, 易攻撃性であり, MRI 異常所見を 45% に, 髄液細胞増加を 77% にみとめていた。結論として, 初発時に精神症状のみで発症する症例は 571 中 5 例 (0.9%) と非常にまれであるが, 精神症状で発症し, その後, 不随意運動, 言語障害, 記憶障害, 痙攣あるいは自律神経症状が出現した症例, とくに小児や 35 歳以下の若年成人, あるいは頭痛や発熱などの先行感染後に精神症状が出現した症例では慎重に判断する必要があるが, 精神症状出現後 4 週以内に他の神経症状が出現しない症例には, 本抗体が検出される可能性は低いと述べている。

本抗体を介して精神症状のみが生じえることは, autoimmune psychosis の観点から非常に重要である。しかし, 急性増悪した統合失調症患者や発熱を契機に悪性緊張病候群を呈した鬱病患者で本抗体を測定したが, 抗体陽性者は 1 例も経験していない。いくつかの臨床症状が揃わないかぎり, ルーチンで測定しても本抗体が検出される確率は非常に低いと思われる。なお, 血清のみを CBA で測定した症例には偽陽性率は 0~3%, また, 低力価の血清中抗体には臨床的意義はないといわれている。逆に, 血清のみをもちいて CBA のみで測定した症例の偽陰性率は 13% と報告されており, Dalmau らは,

Table 1 Autoimmune epilepsy を考慮してもよい臨床的特徴。

1.	急性, あるいは亜急性に発症した原因不明の新規発症のてんかん発作
2.	先行感染, あるいは前駆症状がある
3.	著明な精神症状がてんかん発作に先行, あるいは随伴している
4.	複数のてんかん発作型, あるいは faciobrachial dystonic seizure (抗 Lgi1 抗体に特徴的) をみとめる
5.	orofacial dyskinesia や dystonia を随伴している
6.	発作後の一過性の意識障害では説明困難な反応性低下, あるいは緊張病性混迷類似の症候をみとめる
7.	抗てんかん治療が奏効しない
8.	腫瘍の既往, あるいは腫瘍を随伴している
9.	中枢神経系に炎症を示唆する検査所見 (髄液細胞数増加, OCBs, MRI 異常所見) をみとめる
10.	抗 GAD 抗体, 抗 TPO 抗体あるいは抗細胞表現抗原抗体をみとめる

1 から 10 の臨床的特徴をいくつか有している症例では, 抗細胞表面抗原抗体を測定する価値がある。

略語: OCBs: oligoclonal bands.

必ず血清と髄液の両者で測定すること、また、CBA とラットの脳凍結切片をもちいた immunohistochemistry (IHC) の両法で陽性の症例のみ、本抗体陽性と判定すべきであると述べている。

抗 NMDAR 抗体と脱髄病変

2010 年、抗 NMDAR 抗体陽性・抗 aquaporin 4 (AQP4) 抗体陰性の視神経脊髄炎 (NMO) の症例が報告され、2013 年には抗 NMDAR 脳炎発症後に抗 AQP4 抗体陽性の NMO を発症した症例も報告された。

これらの抗体と脱髄病変との関係を明らかにするため、Dalmau らのグループは抗 AQP4 抗体と抗 myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 抗体を測定した結果、抗 NMDAR 抗体陽性者 691 例中 23 例 (3%) に脱髄病変をみとめ、その 23 例中 9 例 (39%) に抗 MOG 抗体を、他の 9 例 (39%) に抗 AQP4 抗体を検出した⁹⁾。一方、典型的な脳炎を呈した群では、抗 NMDAR 抗体陽性者 50 例中 3 例 (6%) に抗 MOG 抗体を、1 例 (2%) に抗 AQP4 抗体を検出した⁹⁾。これにより、抗 NMDAR 抗体陽性者でも抗 MOG 抗体あるいは抗 AQP4 抗体が同時に検出されることがあり、これらの抗体は脱髄病変を有する症例に高率にみとめることが示された。いいかえると、抗 NMDAR 脳炎で脱髄病変を生じた症例、その約 80% に抗 AQP4 抗体あるいは抗 MOG 抗体のいずれかの抗体が検出されること、逆に、脱髄疾患でも不随意運動や精神症状を有する症例には抗 NMDAR 抗体も関与している可能性が示唆された。当科でも抗 NMDAR 抗体と抗 MOG 抗体両者が検出された男性例を 2 例経験している。また、抗 NMDAR 抗体と抗 グリシン受容体抗体の両者陽性の重症脳炎も報告されている。したがって、同一症例に複数のことなる抗体が複合的に関与している可能性があることを考慮する必要がある。

抗 NMDAR 抗体と Creutzfeldt-Jakob disease (CJD)

2012 年、孤発性 CJD 6 例中 2 例から、発症時の血清から低力価の抗 NMDAR 抗体が検出された。しかし、髄液からは検出されなかった。血清中の抗体は二次的に産生された可能性があり、本抗体陽性でも CJD は否定できないと結論づけられている。その後、抗 VGKC 複合体抗体と抗 グリシン受容体抗体の両者が血清から検出された CJD の 1 例も報告された。これらを受け、Dalmau らのグループは、確定診断されている CJD 49 例中、髄液に本抗体が検出された症例は 1 例もいなかったと報告した¹⁰⁾。また、初期に CJD がうたがわれた 246 例中 6 例 (1.7%) に何らかの抗神経細胞表面抗体が検出されたと報告した¹⁰⁾。低力価の血清抗体に惑わされてはならないが、髄液細胞数が増加している急速進行性認知症では、髄液中の抗神経細胞表面抗原抗体を測定する価値はある。

抗 NMDAR 抗体と HSV 脳炎

HSV 脳炎後に抗 NMDAR 抗体が産生され、Post-HSV chorea を生じること、また、HSV 感染によって、脳に対する自己免疫応答が惹起されることが示されている。

難治例における治療戦略

2011 年に Dalmau らのグループから本疾患に対する治療戦略が提唱された⁴⁾。本疾患をうたがった症例には、まず本抗体を測定し、陽性例では腫瘍を検索する。画像上卵巣奇形腫がうたがわれた症例には積極的に腫瘍を切除する。また、抗体陽性例では、腫瘍の有無に関係なく、ステロイドパルス療法、免疫グロブリン大量療法 (IVIg)、あるいは血漿交換療法 (PE) などの第一選択免疫療法を開始する⁴⁾。しかし、無効例では、cyclophosphamide の大量静注療法 (IVCPA) と rituximab の単独あるいは両者併用の第二選択免疫療法を早期に投与する⁴⁾。これらの治療に反応した症例では、mycophenol mofetil あるいは azathiopurine を 1 年程度投与するが、無反応例では、methotrexate の経口あるいは静脈投与をおこなうなどが記載されている⁴⁾。2013 年に報告された長期予後調査結果⁵⁾では、81% は 24 ヶ月後の機能予後良好 (mRS 0~2) と報告されたが、回復するまでに非常に時間がかかることが示された⁵⁾。死亡率は 4~7%、第一選択免疫療法は約半数にしかな奏効しないこと、第二選択免疫療法を受けた方が、受けなかった方より予後が良いことが示された⁵⁾。全体としての長期予後は良好であるが、いずれの治療にも反応しない症例が約 10~20% 存在するのは事実であり、これらの難治例をどう治療するかが今後の課題である。

難治例に遭遇した際の診断・治療上の留意点

本疾患の診断で治療を開始したが、一向に改善の兆しがみえないことがある。そのような症例に遭遇した際の留意点を Table 2 に示す。

まず、確定診断がついていない症例には、1-1) から 1-6) の項目を確認する。確定診断することが治療の出発点であり、「疑い」では保険適用のない第二選択免疫療法を開始することはできない。疑診例では、凍結保存した血清と髄液を、CBA と IHC の両法で検査している適切な研究機関に送り、抗 NMDAR 抗体のみならず、可能ならば、その他の抗細胞表面抗原抗体を同時に測定することが望ましい。

確定診断がすでについている症例には、脳の器質的損傷の有無を確認する。本疾患は可逆性といわれているが、重度の痙攣重積状態が持続した症例、炎症細胞浸潤などにより明らかに脳実質に器質的損傷を生じた症例、あるいは低酸素血症などの全身合併症によって脳が高度に障害された症例では予後不良である。しかし、瀰漫性に脳が萎縮している症例でも治療により回復しえることから、「脳の瀰漫性萎縮」のみをもって予後不良と判断してはならない。

次に卵巣奇形腫を再確認する。奇形腫が確認された症例では腫瘍を切除する。画像検査にも限界があり、剖検時 7 mm の卵巣嚢胞がみつかり、組織学的に成熟奇形腫と診断された 24 歳女性も報告されている。難治例で両側正常卵巣が切除された症例もあるが、数年以上かけて緩徐に回復しえる疾患であり、明らかな奇形腫がないかぎり正常卵巣は温存したい。

髄内の抗体持続産生の有無を確認する。具体的には髄液中

Table 2 難治例に遭遇した際のチェックポイント.

1. 確定診断がついていない症例
(臨床的に本疾患が強くうたがわれる,あるいは何らかの方法で抗 NMDAR 抗体が陽性と判定されている症例)
 - 1-1) 本当に抗 NMDAR 脳炎か? (どの施設で, どの検体をもちいて, どの方法で抗体を測定したかを確認する. 確定診断しなければ, 治療方針と予後については何も語れない.)
 - 1-2) 偽陽性の可能性はないか? (血清のみをもちいて CBA で抗体測定した症例の偽陽性率は 0~3%, 偽陰性率は 13% である. 低力価の血清抗体の臨床的意義は不明あるいはほとんどない. 髄液で抗体を検査しなければならない.)
 - 1-3) 頻回に痙攣重積発作を生じていないか? (痙攣重積発作は, 抗 NMDAR 脳炎より, AMPAR, GABA A R あるいは GABA B R 抗体を有する脳炎の方が生じやすいため, これらを鑑別する必要がある. また, 本疾患を, NORSE や AERRPS と呼ばれている原因不明の痙攣重積型脳炎と混同してはならない. 病態と予後はまったくことなるからである.)
 - 1-4) 古典的な傍腫瘍性辺縁系脳炎の可能性はないか? (本疾患と古典的な傍腫瘍性辺縁系脳炎は病態がことなる.)
 - 1-5) 脱髄病変はないか? (脱髄病変を有する症例では, 抗 MOG 抗体や抗 AQP4 抗体も関与している可能性がある.)
 - 1-6) 抗 NMDAR 抗体以外の抗細胞表面抗原抗体は測定したか? (抗 NMDAR 抗体が陰性でも, その他の抗細胞表面抗原抗体が否定された訳ではない.)
2. 確定診断がついている症例
(CBA と IHC の両者で髄液中の抗 NMDAR 抗体が確認されている症例)
 - 2-1) 脳実質に器質的損傷はないか? (脳実質の壊死性病変, 敗血症性ショック, 低酸素脳症合併例では予後不良である.)
 - 2-2) 本当に奇形腫はないか? (小さな卵巣奇形腫は MRI でも診断困難である. しかし, 卵巣試験の切除を推奨する十分な根拠はない. FDG-PET は成熟奇形腫の診断には適していない. 小児や男性例では腫瘍合併率はきわめて低い.)
 - 2-3) 髄内で抗体が持続産生されていないか? (難治例では髄内の抗体持続産生が関与している.)
 - 2-4) 急性期に十分な免疫療法がされているか? (免疫療法未実施例では第一選択免疫療法を開始すべきである.)
 - 2-5) 第二選択免疫療法を受けているか? (すでに半年以上経過し, びまん性に脳が萎縮した難治例でも, 髄液中に抗体が持続的に確認されている症例には, 第二選択免疫療法を試みる価値がある.)
 - 2-6) いつまで免疫抑制剤を継続するべきか? (1 年間は免疫抑制剤を使用したい.)
 - 2-7) 抗てんかん薬を過量長期投与していないか? (てんかんと不随意運動を見きわめ, 長期にわたる過度な鎮静は避ける.)
 - 2-8) DVT に対する適切な予防と適切な栄養をおこなっているか? (全身管理が機能予後を決める重要な要素でもある.)

抗 NMDAR 脳炎の診断で治療を開始したが, 一向に改善しない症例に遭遇した際の check point とその留意点を示す. 略語: AERRPS: acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures, CBA: cell-based assay, DVT: deep vein thrombosis, IHC: immunohistochemistry, NORSE: new-onset refractory status epilepticus, OCBs: oligoclonal bands.

の抗体価と oligoclonal bands を評価する. 血管周囲腔や間質には形質芽球と形質細胞が存在しており, 本疾患では髄内で抗体が産生されていると考えられている. PE や IVIg が髄内持続産生を抑制するとは考え難い. 難治例ではより強力な療法が必要である.

急性期に十分な免疫療法が実施されているか否かを確認する. 免疫療法未実施例では, 第一選択免疫療法を開始すべきである. しかし, 実際には約半数しか反応しないといわれている. 無効例では第二選択免疫療法が推奨されているが⁴⁾, IVCPA は保険適用外であり, 重篤な副作用, 発癌性, 性腺機能不全などの危険性があることから本邦では敬遠されていることが多い. また, rituximab も適用外で, 高額なこともあり, 本邦では使用できないのが現状である. しかし, 第二選択免疫療法未実施例では, IVCPA を月 1 回, 計 1~6 回程度使用したい. 第二選択免疫療法無効例では, mycophenolate mofetil, alemtuzumab, methotrexate, bortezomib がもちいられているが, 有効性が証明されている治療法はない.

免疫抑制剤の投与期間についても結論は出していない. 抗体価の推移は参考になるが, 血清中の抗体が消失しても高度な神経後遺症が残存している症例も少なくない. 髄液抗体価の方が血清抗体価より臨床症状をより反映しているといわれて

いるが, 完全に回復したにもかかわらず, 15 年間髄液中に抗体が検出された症例も報告されている. 髄液中の抗体が陰性化するまで免疫抑制剤を継続する必要性はないが,

1 年間は何らかの免疫抑制剤を継続し, 再発の可能性を考慮し, 臨床症状をみながら中止時期を判断する.

おわりに

最近の論文, 自験例および他施設の先生から寄せられる質問を基に, 現在必要と思われる診断・治療上の留意点を述べた. 少しでも臨床の役に立てれば幸いである. 尚, 本邦でも上記薬剤が早期に承認されることを期待する.

※本論文に関連し, 開示すべき COI 状態にある企業, 組織, 団体はいずれも有りません.

文 献

- 1) Gleichman AJ, Spruce LA, Dalmau J, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis antibody binding is dependent on amino acid identity of a small region within the GluN1 amino terminal domain. *J Neurosci* 2012;32:11082-11094.
- 2) Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-

- D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007;61:25-36.
- 3) Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008;7:1091-1098.
 - 4) Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011;10:63-74.
 - 5) Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12:157-165.
 - 6) Iizuka T, Sakai F, Ide T, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan. Long-term outcome without tumor removal. *Neurology* 2008;70:504-511.
 - 7) Niehusmann P, Dalmau J, Rudlowski C, et al. Diagnostic value of N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in women with new-onset epilepsy. *Arch Neurol* 2009;66:458-464.
 - 8) Kayser MS, Titulaer MJ, Gresa-Arribas N, et al. Frequency and characteristics of isolated psychiatric episodes in anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. *JAMA Neurol* 2013; 70:1133-1139.
 - 9) Titulaer MJ, Höftberger R, Iizuka T, et al. Overlapping demyelinating syndromes and anti-NMDA receptor encephalitis. *Ann Neurology* 2014;75:411-428.
 - 10) Grau-Rivera O, Sánchez-Valle R, Saiz A, et al. Determination of neuronal antibodies in suspected and definite Creutzfeldt-Jakob disease. *JAMA Neurol* 2014;71:74-78.

Abstract

Clinical spectrum and treatment strategy in anti-NMDA receptor encephalitis: current status and issues

Takahiro Iizuka, M.D.¹⁾, Daisuke Ishima, M.D.¹⁾, Juntaro Kaneko, M.D.¹⁾ and Kazutoshi Nishiyama, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Kitasato University School of Medicine

Anti-NMDA receptor encephalitis is a disorder caused by IgG antibodies to the extracellular conformational epitope of the NR1 subunits. This disorder predominantly affects young female with ovarian teratoma; however, any person of any age, unrelated to gender or the presence of tumor, can be affected. This disorder usually follows multistage beginning with prodromal symptoms, followed by psychiatric symptoms, unresponsive state accompanied by intractable dyskinesias, seizure and central hypoventilation. Diversity of clinical spectrum has recently been emphasized based on antibody detection in various disorders, including schizophrenia, epilepsy, CJD, neuromyelitis optica, and HSV encephalitis, but these data must be cautiously interpreted; low serum titers may be false positive or clinically not relevant. This disorder has been regarded as treatment-responsive; however, only a half of the patients respond to the first-line immunotherapy (corticosteroids, immunoglobulins or plasma exchange) or tumor removal, and 19 percent remain highly disabled at 24 months with an estimated mortality rate of 7%. In refractory cases early initiation of the second-line immunotherapy (rituximab and/or cyclophosphamide) recommended; however, it is difficult to follow the recommendation due to many issues, among those, off-label use is the major reason that prevents initiation of the second-line immunotherapy in Japan.

(*Clin Neurol* 2014;54:1098-1102)

Key words: NMDA receptor, encephalitis, clinical spectrum, treatment strategy, issues