

抗 glutamic acid decarboxylase 抗体に関連した 側頭葉てんかん 4 例の臨床的特徴

赤石 哲也¹⁾²⁾ 神 一敬^{1)*} 加藤 量広¹⁾²⁾ 板橋 尚¹⁾
三須 建郎²⁾ 豎山 真規²⁾ 岩崎 真樹³⁾ 青木 正志²⁾
中里 信和¹⁾

要旨：抗 glutamic acid decarboxylase (GAD) 抗体は 1 型糖尿病に加えて、stiff-person 症候群、小脳失調、認知機能障害、てんかんなどの神経症候とも関連する。本研究では、青年期から中年期に側頭葉てんかんで発症した抗 GAD 抗体関連脳症 4 例の臨床的特徴を報告する。4 例のうち 3 例は 40～50 歳代に発症した。4 例とも発症時には脳炎・脳症を疑わせる所見に乏しく早期診断は難しかったが、3～30 年後に糖尿病・小脳失調・高次機能障害の併発を契機に診断に至り、2～3 剤の抗てんかん薬により発作は消失した。原因不明の中年発症側頭葉てんかんでは、抗 GAD 抗体の関与を考慮する必要がある。

(臨床神経 2015;55:804-809)

Key words：抗 glutamic acid decarboxylase (GAD) 抗体, 自己免疫介在性てんかん, 側頭葉てんかん, 小脳失調, 認知機能障害

緒 言

抗 glutamic acid decarboxylase (GAD) 抗体は、脳や膵臓、精巣などに分布する酵素である GAD を標的とした自己抗体である。GAD には分子量 65 kDa の GAD65 と、67 kDa の GAD67 の 2 種類のアイソザイムの存在が知られており、膵臓には主に GAD65 が、脳には両方のアイソザイムが分布している事が知られている。いずれの臓器においても GAD は、L-グルタミン酸から γ -aminobutyric acid (GABA) を生成し、その GABA は膵島ではインスリン分泌促進作用を持ち¹⁾、脳では抑制性の神経伝達物質として機能する。抗 GAD 抗体により GABA の生成が阻害されると、膵臓ではインスリン分泌が阻害され糖尿病発症のリスクとなり、脳では大脳皮質錐体細胞や小脳プルキンエ細胞において L-グルタミン酸の上昇と GABA の減少が起こり、てんかん発作をきたす閾値が低下すると考えられている²⁾。

この自己抗体は 1 型糖尿病の発症初期において約 8 割で検出される³⁾。一方、特に抗 GAD 抗体の血中濃度が 100 U/ml を超える一群では、Stiff-person 症候群、成人発症の側頭葉てんかん・辺縁系脳炎⁴⁾、口蓋ミオクロームス⁵⁾、小脳性運動失調症⁶⁾などの神経症候をきたしうることが知られている。

特に成人発症の難治性局在関連てんかんにおいては、10% 以上の症例において抗 GAD 抗体が検出されたという報告もある⁷⁾。我々は、成人発症の側頭葉てんかん患者で、経過中、糖尿病や他の神経症候が加わったのを契機に、血清抗 GAD 抗体の異常高値に気付かれ、抗 GAD 抗体に関連した autoimmune epilepsy が疑われた 4 例を経験したので、その臨床的特徴を報告する。

対象・方法

側頭葉てんかんの診断で薬物治療を受けていた患者のうち、血清中の抗 GAD 抗体価が 100 U/ml 以上であった 4 例(女性 3 例, 男性 1 例)を後方視的に調査した。てんかん発症年齢、発作症状、発作予後、てんかん以外の神経症候の発症年齢とその内容、血清および髄液中の抗 GAD 抗体価、脳波および脳画像所見などを比較検討した。

結 果

4 例の臨床経過は以下の通りであった。

症例 1: 54 歳女性。19 歳時に遷延する全身けいれん発作で

*Corresponding author: 東北大学大学院医学系研究科てんかん学分野 [〒 980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町 2-1]

¹⁾ 東北大学大学院医学系研究科てんかん学分野

²⁾ 東北大学大学院医学系研究科神経内科学分野

³⁾ 東北大学大学院医学系研究科神経外科学分野

(Received March 19, 2015; Accepted June 18, 2015; Published online in J-STAGE on September 11, 2015)

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-000740

発症した。発症時より抗てんかん薬を開始されたが、月に1~2回の意識減損発作を繰り返していた。40歳頃には、年に1~2回まで発作頻度が減少した。49歳時より歩きづらさを自覚するようになり、52歳時に小脳性運動失調を指摘され、入院精査した。脳波では両側側頭部に間欠性徐波を認め、脳MRIでは軽度の小脳萎縮を指摘された。血清抗GAD抗体価が56,900 U/mlと著明に上昇しており、髄液中の抗体価を血清抗体価と比較しアルブミン濃度で補正した抗GAD抗体価指数(髄液GAD÷血清GAD)/髄液アルブミン÷血清アルブミン)も3.05(基準値:1.0未満)と高値で、髄腔内における抗体産生の可能性が示唆され、抗GAD抗体関連脳症の診断に至った。同年、二度のステロイド・パルス療法と免疫グロブリン静注療法(IVIg)が施行され、小脳症状は軽度改善をみた。免疫療法後、血清抗GAD抗体価は40,700 U/mlまで低下した。パルス療法後はステロイド内服を漸減しながら継続しており、現在(54歳)も10 mg/日を服用している。血清抗GAD抗体価は徐々に低下し、29,000 U/mlとなった。抗てんかん薬は、発症当初から服用していたフェノバルビタール、ゾニサミドの2剤に、同年からレベチラセタムを追加し、発作は消失した。現在も小脳性運動失調のため、外出時には車椅子を使用している。

症例2:54歳女性。41歳時に全身けいれんで発症した。側頭葉てんかんと診断され、抗てんかん薬が開始されたが、2~3ヶ月に1回の頻度で二次性全般化発作を繰り返した。47歳時、類天疱瘡と診断され、ステロイド内服が開始された。抗内因子抗体、抗胃壁抗体、抗サイログロブリン抗体(604.3 IU/ml)、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体(664.2 IU/ml)なども陽性であった。49歳時、ケトアシドーシスをきたし、HbA1c値12.6%と高値で、糖尿病と診断されインスリン治療が開始された。血清抗GAD抗体価が166,000 U/mlと著明に上昇していたが、経過観察された。49歳以降、てんかん発作は消失していたが、51歳頃より記憶障害に気付かれた。発熱・意識障害・精神症状など脳炎・脳症を疑わせる症状は認めなかった。脳波では両側側頭部に間欠性徐波を認め、脳MRIで両側海馬に萎縮・信号異常(T₂強調・FLAIR画像で高信号)を認めた(Fig. 1)。側頭極や他の皮質下白質領域にも異常信号域が散在していた。抗GAD抗体価指数1.48と高値にて、抗GAD抗体関連脳症と診断した。上記MRI所見が得られた時点で(他院で撮影)、辺縁系脳炎が疑われたものの、発症から時間が経っており、すでに症状が固定しているものと判断され、免疫療法は見送られた。その後も、抗てんかん薬はフェノバルビタール、フェニトイン、ゾニサミドの3剤併用で発作消失を維持しており、記憶障害も進行していない。皮膚科で類天疱瘡に対して継続されたステロイド内服による、軽度の免疫抑制が症状の悪化を防いでいた可能性がある。血清抗GAD抗体価は210,000 U/mlとやや上昇していた(54歳時)。

症例3:49歳男性。42歳時に全身けいれんと意識減損発作で発症し、抗てんかん薬を開始したが、月に1~2回の頻度で全身けいれんを繰り返していた。44歳時にけいれん性てんか

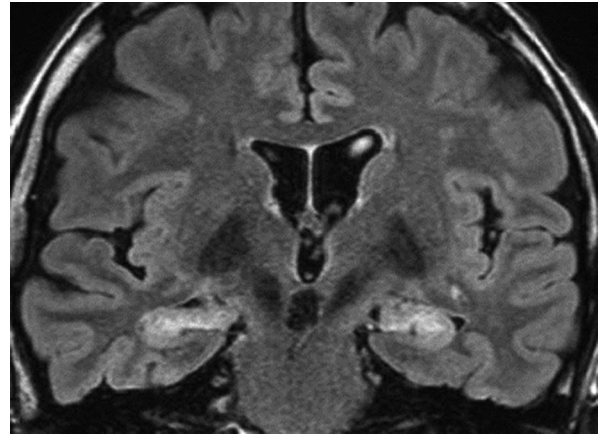


Fig. 1 Brain magnetic resonance imaging findings of Case 2 at the age of 51 years.

Coronal fluid-attenuated inversion recovery image (repetition time 11,000 ms, echo time 125 ms) showing bilateral atrophic hippocampi with abnormal high intensity areas.

ん重積状態となり、人工呼吸器による呼吸管理を要した。その後、レベチラセタムを最大量3,000 mg/日で投与されていたが、この頃から健忘を指摘され、認知機能障害が進行してきた。46歳時から右上下肢の動かしづらさを自覚し、徐々に巧緻運動障害がめだってきた。その後も月に2~3回の全身けいれんが続いたため、47歳時に当科で入院精査した。発作間欠時脳波で左側頭部に鋭波を認めると共に、二次性全般化発作が記録され、左側頭部の律動性徐波に始まり進展する脳波変化が確認された。脳MRIでは左大脳半球の広範な萎縮に加え、左海馬の萎縮・信号異常(T₂強調・FLAIR画像で高信号)を認めた。FDG-PETでは左大脳半球と右小脳半球に糖代謝低下を認め、後者に関してはcrossed cerebellar diaschisisと考えられた。血清抗GAD抗体価が145 U/mlと上昇し、抗GAD抗体価指数も2.61と高値にて、抗GAD抗体関連脳症と診断した。本例では、血清抗voltage-gated potassium channel(VGKC)複合体抗体価も534 pmol/lと高値を示した。CASPR2抗体およびLGI-1抗体はいずれも陰性であった。また、血清抗glutamate receptor(GluR)抗体と抗N-methyl-D-aspartate receptor(NMDAR)抗体も陰性であった。当科退院後、ステロイド・パルス療法が施行された。抗てんかん薬はレベチラセタム3,000 mg/日にカルバマゼピン100 mg/日とゾニサミド100 mg/日を加えた3剤併用療法となり、二次性全般化発作は消失したが、月1~2回の単純部分発作(右上下肢に局限した運動発作)が続いている。抗GAD抗体のフォローは行われていないが、認知機能障害や小脳失調は徐々に改善し、杖を使わず独歩にて外来通院できるまでに改善しており、糖尿病も発症していない。

症例4:72歳女性。52歳時に意識減損発作で発症し、側頭葉てんかんと診断され、抗てんかん薬が開始されたが、月に2~3回の複雑部分発作を繰り返していた。56歳時より四肢に

Table 1 Clinical spectrum of the 4 patients with temporal lobe epilepsy associated with elevated anti-GAD antibody levels.

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
Age (years), Sex	54, F	53, F	49, M	72, F
Age (years) at epilepsy onset	19	41	42	52
Seizure type	sGTCS, CPS	sGTCS	sGTCS, SPS	CPS
Seizure frequency during chronic phase	monthly to yearly	yearly	monthly	monthly
Age on reaching seizure freedom (years)	52	49	—	64
Current AEDs	LEV, PB, ZNS	PB, PHT, ZNS	LEV, CBZ, ZNS	CLB, ZNS
Immunotherapy	IVIg	none	steroid	IVIg, steroid
Age at immunotherapy (years)	52	—	47	63
CSF cell count (/ μ l)	1	0	2	23
CSF protein (mg/dl)	31	36	29	38
Serum anti-GAD-Ab (U/ml)	56,900	166,000	145	67,400
CSF anti-GAD-Ab (U/ml)	475	1,910	1.7	193
Anti-GAD-Ab index	3.05	1.48	2.61	0.58
EEG	IS, Blt T	IS, Blt T	ShW, Lt T	IS, Blt T
Brain atrophy on MRI	cerebellar	none	Lt hemispheric	cerebellar
Hippocampal abnormality on MRI	none	Blt HI	Lt HA with HI	none
Other antibodies	—	anti TPO	anti VGKC	—

M: male, F: female, sGTCS: secondary generalized tonic-clonic seizure, CPS: complex partial seizure, SPS: simple partial seizure, AEDs: anti-epileptic drugs, LEV: levetiracetam, PB: phenobarbital, ZNS: zonisamide, PHT: phenytoin, CBZ: carbamazepine, CLB: clobazam, IVIg: intravenous immunoglobulin, CSF: cerebrospinal fluid, anti-GAD-Ab: anti-glutamic acid decarboxylase antibody, EEG: electroencephalography, IS: intermittent slow wave, Blt: bilateral, T: temporal, ShW: sharp wave, Lt: left, MRI: magnetic resonance imaging, HA: hippocampal atrophy, HI: high intensity, TPO: thyroperoxidase, VGKC: voltage-gated potassium channel.

小脳性運動失調が出現した。58歳時にケトアシドーシスをきたし、糖尿病の診断でインスリン治療が開始された。この頃から徐々に遂行機能障害や注意、記憶障害にも気付かれたが経過観察された。63歳時、血清抗 GAD 抗体が 67,400 U/ml と著明に上昇しており、抗 GAD 抗体関連脳症と診断した。抗 GAD 抗体価指数は 0.58 と正常範囲内であった。63歳時に IVIg とステロイド・パルス療法が施行され、小脳性運動失調は軽度改善した。免疫療法後、血清抗 GAD 抗体価はいったん 43,000 U/ml まで低下したが、その後、再び上昇して 60,000～120,000 U/ml の間を変動している (72 歳)。抗てんかん薬はクロバザム、ゾニサミドの 2 剤を継続し、64 歳以降は発作消失を維持している。小脳性運動失調のため、外出時は主に車椅子を使用しているが、屋内では一本杖歩行が可能な状態である。

てんかん発症年齢はそれぞれ 19 歳・41 歳・42 歳・52 歳で、いずれも青年期から中年期にかけて発症した。4 例中 3 例は二次性全般化発作で、1 例は複雑部分発作で発症した。最終的には 4 例とも、抗てんかん薬 2～3 剤の併用療法を要した。すでに 4 例中 3 例で発作消失が得られているが、それぞれてんかん発症から発作消失まで、8 年・12 年・33 年を要した。

小脳性運動失調を呈した 3 例では、それぞれ失調症状の出

現から 3 年・5 年・7 年後の慢性期に、ステロイド・パルス療法か IVIg が施行され、いずれの症例もその頃から失調症状の改善と、てんかん発作の減少が得られた。IVIg を施行した 2 例では治療後に、血清および髄液ともに抗 GAD 抗体価が低下していた。

血清および髄液の抗 GAD 抗体価は症例により様々で、臨床症状の重症度や予後との間に関連性は指摘できなかった。脳波所見に関しては、長時間ビデオ脳波モニタリングを行った症例 3 で左側頭部の鋭波を認めたが、他の 3 例はルーチン脳波において明らかな棘波・鋭波はみられず、両側頭部の間欠性徐波のみを認めた。脳 MRI では、1 例で海馬も含めた左半球の広範、著明な萎縮、2 例で海馬の信号異常が明らかであった。抗 GAD 抗体以外には、症例 2 で抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体、症例 3 で抗 VGKC 複合体抗体が陽性であった (Table 1)。

てんかん発症から糖尿病およびその他の神経症状 (高次機能障害・小脳性運動失調) の出現に至る臨床経過を Fig. 2 に示す。

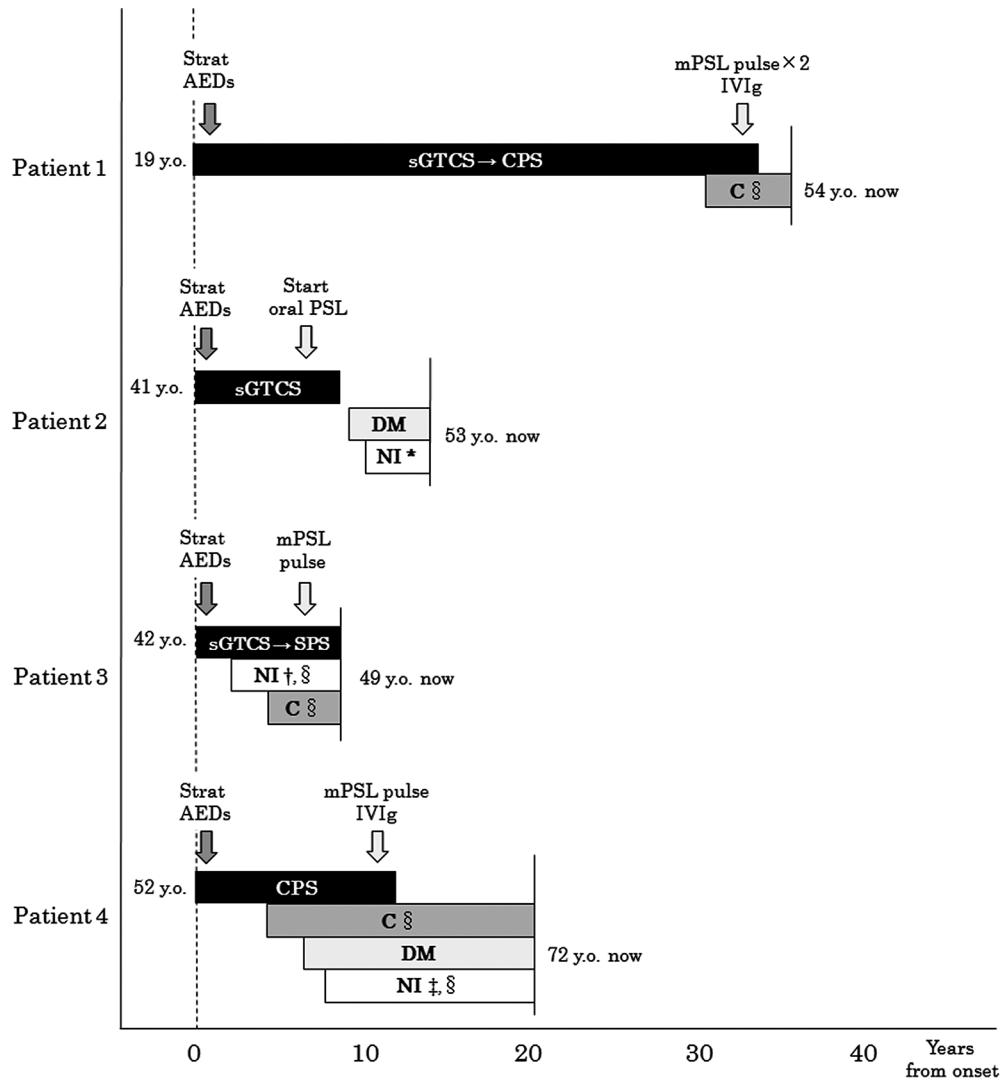


Fig. 2 Clinical course of the four patients with temporal lobe epilepsy associated with elevated anti-GAD-Ab levels. Cerebellar ataxia (C) and neuropsychological impairment (NI) appeared after the onset of epilepsy, even after remission of epilepsy in two of the four patients. Abbreviations: y.o.: years old; AEDs: anti-epileptic drugs; mPSL: methyl-prednisolone; IVIg: intravenous immunoglobulin; sGTCS: secondary generalized tonic-clonic seizure; CPS: complex partial seizure; PSL: prednisolone; DM: diabetes mellitus; NI*: memory disturbance, NI[†]: memory disturbance, aphasia, apraxia; NI[‡]: apraxia, aproxia; SPS: simple partial seizure; §: improvement of symptoms after immunotherapies.

考 察

抗 GAD 抗体は 1990 年に Solimena ら⁸⁾が stiff-person 症候群の発症に関連することを証明して以来、様々な神経症候との関連が明らかにされ、抗 GAD 抗体関連脳症と呼ばれる。しかし、主に細胞質内で機能する GAD に対して、血清中および髄液中の抗 GAD 抗体がどのような機序で作用するのかなど、その病態は不明な点が多い。過去の研究では、stiff-person 症候群患者の血清中の抗 GAD 抗体をラットに passive transfer した場合、不安行動などの精神症状は誘発し得るが、けいれん発作や stiff-person 症候群様の運動症状は誘発されなかった⁹⁾ 一方で、シナプスに関連した細胞内抗原に対する γ -グロブリン

である抗 amphiphysin 抗体で示されているような、エピトープに特異的な機序による神経細胞内への取り込み¹⁰⁾も抗 GAD 抗体では認められていない。すなわち、抗 GAD 抗体のバイオマーカーとしての重要性は確立されているが、その発病要因としての意義はまだ証明されていない。

抗 GAD 抗体の血清抗体価は、通常、1 型糖尿病患者では 100 U/ml 未満であるが、神経症候を呈する症例では 100 U/ml を超えるものが多い⁷⁾。血清抗体価が 2,000 U/ml 以上の場合を抗 GAD 抗体関連脳症と定義している報告もある¹¹⁾。一方、血清および髄液の抗 GAD 抗体価が上昇していても、神経症状を呈さない例はしばしば経験され、症例ごとに抗 GAD 抗体の認識するエピトープが異なる可能性が想定されている¹²⁾。

症例3のように抗体価だけで判断が難しい場合、髄液中の抗GAD抗体も用いた抗GAD抗体価指数（ $\frac{\text{髄液GAD}}{\text{血清GAD}} / \frac{\text{髄液アルブミン}}{\text{血清アルブミン}}$ ）の上昇が診断に有用である。抗GAD抗体価指数が高値であれば、血中からの移行抗体に加えて、髄腔内で抗体産生が起こっている可能性が示唆される。また、症例1のように抗GAD抗体が異常高値で神経症状を呈しても糖尿病を発症していない症例もあり、こうした症例においては抗GAD抗体の対応抗原としてGAD65とGAD67を区別した測定が求められる（本研究では行われていない）。

抗GAD抗体関連脳症の神経症候として、stiff-person症候群以外に、小脳失調、認知機能障害、てんかんなどが知られている。これらは特異性のない一般的な神経症候であり、単独でみられた場合は早期に抗GAD抗体関連脳症と診断することが困難である。今回報告した4例も、発症時に脳炎・脳症を疑わせるような臨床症状・発症様式がなく、てんかん発症と抗GAD抗体の関連を疑うのは困難であったと推察される。

近年、自己免疫介在性てんかん（autoimmune epilepsy）という疾患概念が注目されており、これまでウイルス感染によるものや病因不明と診断されてきたてんかん患者の中に、自己抗体が発症に関与する患者が含まれており、一部で免疫療法が有効であると考えられるようになってきた¹³⁾。我々の症例でも、てんかん発症時に発熱・意識障害・精神症状といった脳炎・脳症を疑わせる症候を伴っていれば、感染症が否定的となった段階で、早期に自己免疫介在性てんかんと診断できたであろう。しかし、抗GAD抗体関連脳症は脳炎・脳症様症状を伴わずに、てんかん発作のみで発症することが多いことが知られている¹⁴⁾。抗GAD抗体の関与を疑うには、発症年齢、発作症状、脳波・MRI所見、随伴する合併症などの長期にわたる系統的な精査・フォローが必要であった。本報告では4例とも、発症から5～33年が経過した後、糖尿病や他の神経症候（小脳失調、高次機能障害）を併発してはじめて抗GAD抗体関連脳症が疑われ、抗体を測定するに至った。てんかん発症から合併症併発までに長期間かかった点が早期診断を困難にした要因である。一方、側頭葉てんかんは小児期～思春期や老年期に発症することが多く、40～50歳代の中年期の発症は比較的珍しい。したがって、中年期発症の側頭葉てんかんで、海馬硬化症、皮質形成異常、腫瘍、血管奇形、脳血管障害などの器質性病変が明らかでない場合には、たとえ糖尿病や小脳失調などの併存症がみられなくとも、自己免疫介在性てんかんに疑い、抗GAD抗体を始めとした各種抗体を測定することが望ましいと考える。

治療は大きく、免疫調節療法と抗てんかん薬に分かれる。免疫調節療法に関しては、急性期の抗GAD抗体関連脳症に対して血漿交換を行い、脳病変と神経症状が寛解したという報告があり、早期診断・早期治療の重要性が示唆されている¹⁵⁾。慢性期における治療介入の効果は知られていないが、本報告の症例では、慢性期であっても合併する小脳失調や高次機能障害に対して免疫調節療法が有効であることが示唆された。また、より早期に診断し、免疫調節療法ができていれば、後

に併発した糖尿病・小脳失調・高次機能障害などの発現や重症度を抑えられた可能性がある。抗GAD抗体価が異常に高く何らかの神経症候を伴う症例では、発症後の経過年数によらず免疫調節療法を試す価値があると考えられ、そのてんかん発作抑制効果も含め、今後の更なる検討が待たれる。

最後に本研究の限界について述べる。今回報告した症例における抗GAD抗体の病態関与を考える上で、免疫介在性脳炎・脳症との関連が知られている抗VGKC複合体抗体、抗NMDAR抗体、抗GluR抗体、抗グリシン受容体抗体、抗AMPA抗体、抗GABA_A抗体、抗GABA_B抗体などの細胞表面抗原に対する自己抗体を全て検索した訳ではない点は限界である。これらの自己抗体や未知の自己抗体が病態に関与している可能性は否定できない。実際、GADで動物を免疫すると、抗GAD抗体のみならず、未知の細胞表面抗原に対する自己抗体が誘導されてしまうことも示されている¹⁶⁾。また、症例3は抗GAD抗体価が他の3例より明らかに低く、抗VGKC複合体抗体も陽性である点に加え、他の3例に比べ重度の症状を来すとともに、その後の回復が劇的で特異な経過を呈していた。抗GAD抗体だけでなく、抗VGKC抗体に関連した脳症を疑わせる臨床像も合わせもっている症例と考えられる。

謝辞：患者をご紹介いただいた東北大学高次機能障害学分野の高木正仁先生、ちばなクリニックの比嘉秀正先生、患者の当科退院後の臨床経過をご教示いただいた沖縄県立中部病院神経内科の金城正高先生、抗GluR抗体を測定していただいた静岡てんかん・神経医療センターの高橋幸利先生、抗NMDAR抗体を測定していただいた金沢医科大学の田中恵子先生、抗VGKC抗体を測定していただいた鹿児島大学神経内科の渡邊修先生、症例検討に関わっていただいた東北大学神経内科の三浦永美子先生に深謝いたします。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Wendt A, Birnir B, Buschard K, et al. Glucose inhibition of glucagon secretion from rat alpha-cells is mediated by GABA released from neighboring beta-cells. *Diabetes* 2004;53:1038-1045.
- 2) Ishida K, Mitoma H, Wada Y, et al. Selective loss of Purkinje cells in a patient with anti-glutamic acid decarboxylase antibody-associated cerebellar ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:190-192.
- 3) Tuomilehto J, Zimmet P, Mackay IR, et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase as predictors of insulin-dependent diabetes mellitus before clinical onset of disease. *Lancet* 1994;343:1383-1385.
- 4) Matà S, Muscas GC, Naldi I, et al. Non-paraneoplastic limbic encephalitis associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies. *J Neuroimmunol* 2008;199:155-159.
- 5) Nemni R, Braghi S, Natali-Sora MG, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in palatal myoclonus and epilepsy. *Ann Neurol* 1994;36:665-667.
- 6) Vulliemoz S, Vanini G, Truffert A, et al. Epilepsy and cerebellar

- ataxia associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:187-189.
- 7) Peltola J, Kulmala P, Isojärvi J, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with therapy-resistant epilepsy. *Neurology* 2000;55:46-50.
 - 8) Solimena M, Folli F, Aparisi R, et al. Autoantibodies to GABAergic neurons and pancreatic beta cells in stiff-man syndrome. *N Engl J Med* 1990;322:1555-1560.
 - 9) Geis C, Weishaupt A, Grunewald B, et al. Human stiff-person syndrome IgG induces anxious behavior in rats. *PLoS One* 2011;6:e16775.
 - 10) Geis C, Weishaupt A, Hallermann S, et al. Stiff person syndrome-associated autoantibodies to amphiphysin mediate reduced GABAergic inhibition. *Brain* 2010;133:3166-3180.
 - 11) Saiz A, Blanco Y, Sabater L, et al. Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association. *Brain* 2008;131:2553-2563.
 - 12) Björk E, Velloso LA, Kämpe O, et al. GAD autoantibodies in IDDM, stiff-man syndrome, and autoimmune polyendocrine syndrome type I recognize different epitopes. *Diabetes* 1994;43:161-165.
 - 13) Suleiman J, Brilot F, Lang B, et al. Autoimmune epilepsy in children: case series and proposed guidelines for children. *Epilepsia* 2013;54:1036-1045.
 - 14) Malter MP, Helmstaedter C, Urbach H, et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2010;67:470-478.
 - 15) 小早川優子, 立石貴久, 河村信利ら. 頭部 MRI にて広範な病変をみとめ, 抗 GAD 抗体の関連が示唆された免疫介在性脳症の 1 例. *臨床神経* 2010;50:92-97.
 - 16) Chang T, Alexopoulos H, Pettingill P, et al. Immunization against GAD induces antibody binding to GAD-independent antigens and brainstem GABAergic neuronal loss. *PLoS One* 2013;8:e72921.

Abstract

Clinical characteristics of four patients with temporal lobe epilepsy associated with elevated anti-GAD antibodies

Tetsuya Akaishi, M.D.¹⁾²⁾, Kazutaka Jin, M.D., Ph.D.¹⁾, Kazuhiro Kato, M.D., Ph.D.¹⁾²⁾, Hisashi Itabashi, M.D., Ph.D.¹⁾, Tatsuro Misu, M.D., Ph.D.²⁾, Maki Tateyama, M.D., Ph.D.²⁾, Masaki Iwasaki, M.D., Ph.D.³⁾, Masashi Aoki, M.D., Ph.D.²⁾ and Nobukazu Nakasato, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Epileptology, Tohoku University, Graduate School of Medicine

²⁾Department of Neurology, Tohoku University, Graduate School of Medicine

³⁾Department of Neurosurgery, Tohoku University, Graduate School of Medicine

Anti-glutamic acid decarboxylase (GAD) antibodies are known to be associated with insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM), stiff-person syndrome, and other neurological symptoms including temporal lobe epilepsy (TLE), known as autoimmune epilepsy. We treated four patients with TLE who had elevated titers of serum anti-GAD antibody (anti-GAD-Ab), higher than 100 U/ml. Three of the four patients started to have epileptic seizures in their 5th or 6th decade. Characteristic symptoms suggesting encephalitis or encephalopathy were absent at onset of these symptoms, which led to delayed diagnosis. All four patients developed two or three of cerebellar ataxia, neuropsychological impairment, and IDDM, by several years or decades after onset of TLE, even after seizure freedom in two patients. These abnormalities were indicators for suspecting the involvement of anti-GAD-Ab in the pathogenesis. Anti-GAD-Ab levels in the cerebrospinal fluid (CSF) were measured, which detected elevated CSF/serum anti-GAD-Ab ratio (≥ 1.0), suggesting intrathecal anti-GAD-Ab synthesis, in three of the four patients. The TLE symptoms were somewhat prolonged, but three of the four patients eventually achieved seizure freedom after immunotherapies with combinations of two or three anti-epileptic drugs. Serum anti-GAD Ab is recommended to be measured in patients with middle-aged onset TLE. Moreover, immune-modulating therapies including steroid pulse and intravenous immunoglobulin therapies could have ameliorated neurological complications, even in the chronic phase.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2015;55:804-809)

Key words: anti-glutamic acid decarboxylase (GAD) antibody, autoimmune epilepsy, temporal lobe epilepsy, cerebellar ataxia, neuropsychological impairment