

# 自己免疫性てんかんにおける診断アルゴリズムの提唱と その有用性の予備的検討

坂本 光弘<sup>1)</sup> 松本 理器<sup>1)\*</sup> 十川 純平<sup>1,2)</sup> 端 祐一郎<sup>1,3)</sup> 武山 博文<sup>4)</sup>  
小林 勝哉<sup>1)</sup> 下竹 昭寛<sup>5)</sup> 近藤 誉之<sup>3)</sup> 高橋 良輔<sup>1)</sup> 池田 昭夫<sup>5)</sup>

要旨：自己免疫性てんかんが近年注目されているが、抗神経抗体以外の特異的な診断法は確立していない。今回我々は最初に病歴・臨床症候、次に検査成績と2段階で自己免疫性てんかんを診断するアルゴリズムを作成し、臨床的有用性を予備的に検討した。自己免疫性てんかんが疑われた70名に後方視的にアルゴリズムを適応した。MRI、髄液、FDG-PET検査のうち、2項目以上異常所見があれば診断に近づく可能性が示された。一方で抗体陽性13名のうち2名は、第一段階の臨床症候で自己免疫性てんかんの可能性は低いと判断された。包括的抗体検査のもと診断アルゴリズムの更なる検証、改訂が望まれる。

(臨床神経 2018;58:609-616)

Key words：自己免疫性脳炎、てんかん、早期診断、アルゴリズム

## 前 文

1980年代からHu抗体<sup>1)~3)</sup>や抗glutamic acid decarboxylase (GAD)抗体<sup>4)</sup>に代表される細胞内抗原を標的とする神経抗体が傍腫瘍性神経症候群やその他の脳炎、脳症に関連することが知られていた。また2000年代以降の抗体検出技術の向上により、細胞表面抗原に対する様々な特異的な神経抗体が発見され<sup>5,6)</sup>、それらが関与した自己免疫性脳炎が報告された。症状として記憶力障害、精神症状、てんかん発作、自律神経障害や不随意運動がみられることが多く<sup>7)</sup>、難治性てんかんの病態にもこれらの抗体が関与する可能性が示されてきた<sup>8,9)</sup>。抗体陽性の患者群で抗てんかん薬による治療に抵抗性でも免疫療法が奏功すること<sup>10)</sup>、そして発症から免疫治療開始までの期間が短いと治療反応性が高いことが報告されている<sup>11)</sup>。これらの報告から、自己免疫機序が想定されるてんかんでは、早期の診断・治療介入が重要と示唆される<sup>12)</sup>。

21世紀初頭には既に自己免疫機序の関与するてんかん症候群（自己免疫性てんかん）の存在が提唱され<sup>13)</sup>、国際抗てんかん連盟（ILAE）の新てんかん症候群分類（2017）ではてんかんの病因の一つとして「免疫」が初めて採用された<sup>14)</sup>。

確定診断には抗神経抗体の測定が望ましいが、現在本邦では抗神経抗体の測定に時間を要し、早期の診断が難しい。抗神経抗体を除き、自己免疫性てんかんの診断に特異的な検査法は未だ確立していない<sup>15)</sup>。また既知の抗神経抗体が陰性であっても、未知の抗神経抗体の関与が想定される自己免疫性てんかんの症例も存在しうる。近年診断向上に向けて、Toledanoらは「自己免疫性てんかんを示唆する臨床的特徴」を提唱し<sup>11)</sup>、Grausらは自己抗体の検査を参考としない自己免疫性辺縁系脳炎の診断基準案を発表した<sup>16)</sup>。両者には「急性あるいは亜急性の経過」「髄液所見の異常」「Magnetic Resonance Imaging (MRI)での内側側頭葉の異常」という共通点がみられ、Toledanoらは「自己免疫疾患の既往」「悪性疾患の既往」「ウイルスの先行感染」「fluorodeoxy glucose - positron emission tomography (FDG-PET)での代謝亢進」を診断に有用な所見として挙げており、Grausらは「記憶力障害」「精神症状」など辺縁系の異常を示唆する臨床症状や「両側側頭部の脳波の異常所見」を挙げている。今回我々はToledanoら<sup>11)</sup>の提唱する「自己免疫性てんかんを示唆する臨床的特徴」の各項目を参考に、病歴・臨床症状から諸検査を行うという実臨床での流れを考慮した診断アルゴリズムを作成した。当院

\*Corresponding author: 京都大学大学院医学研究科臨床神経学〔〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54〕

<sup>1)</sup> 京都大学大学院医学研究科臨床神経学

<sup>2)</sup> 独立行政法人国立病院機構京都医療センター神経内科

<sup>3)</sup> 関西医科大学総合医療センター神経内科

<sup>4)</sup> 京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学

<sup>5)</sup> 京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学

(Received April 18, 2018; Accepted August 16, 2018; Published online in J-STAGE on September 29, 2018)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001180

で自己免疫性てんかんが疑われた患者群に後方視的にアルゴリズムを適応した。抗神経抗体陽性群を自己免疫性てんかんの確診例として、抗神経抗体陰性群との比較により、本アルゴリズムの自己免疫性てんかんの診断における有用性を検証した。

### 対象・方法

2012年1月以降にてんかん発作あるいはその疑いで当院神経内科外来を受診し、関連する診療情報(治療抵抗性、脳MRI異常所見、髄液異常所見、FDG-PETでの代謝亢進部位の存在など)の組み合わせからてんかん専門医が自己免疫機序の関与を疑い入院精査を行った111例を対象とした。そのうち、腫瘍、血管障害などの自己免疫以外の明確な原因が存在せず、また抗 voltage-gated potassium channels (VGKC) 複合体抗体、抗 GAD 抗体、抗 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体抗体のいずれかを測定した70例について、後方視的にアルゴリズムを適応した。尚、本研究は京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院医の倫理委員会の承認を2011年12月26日に得ている(承認番号C-0588-4)。

アルゴリズム (Fig. 1) では、病歴/臨床症状、抗神経抗体の有無、各種検査所見の3段階に分けて患者を分類した。第1段階の病歴/臨床症状では、

・「適切な薬物療法に抵抗性」で「難治性でかつ急性あるいは亜急性の経過」をとる

あるいは

・特徴的な臨床像として、「発作型が多彩/faciobrachial dystonic seizures (FBDS)<sup>17)</sup>」「自己免疫疾患の既往ないし家族歴」「悪性腫瘍の既往」「ウイルスの先行感染」のいずれかを満たす

かどうかを検討した。いずれかの条件を満たした患者群は、病歴/臨床症状から考えて自己免疫性てんかんの可能性が高く、追加検査を要すると判断しアルゴリズム第2段階に進み、一方、満たさない群はアルゴリズム第1段階で自己免疫性てんかんの可能性が低い群 (F 群) に分類した。

第2段階の抗神経抗体検査では、抗神経抗体陽性例をA群とした。

抗体陰性患者は、最後の第3段階に進み、各種検査、すなわち

①「髄液異常所見」(細胞数 > 5/μl, 髄液蛋白 > 40 mg/dl, オリゴクローナルバンド (oligoclonal bands; OCB) 陽性),  
②「脳MRI異常所見」(内側側頭葉ないし脳実質の fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) 法での高信号病変, あるいは扁桃体腫大),  
③「FDG-PETでの局所性の代謝亢進の有無」

から、3項目とも満たす群をB群、2項目のものをC群、1項目

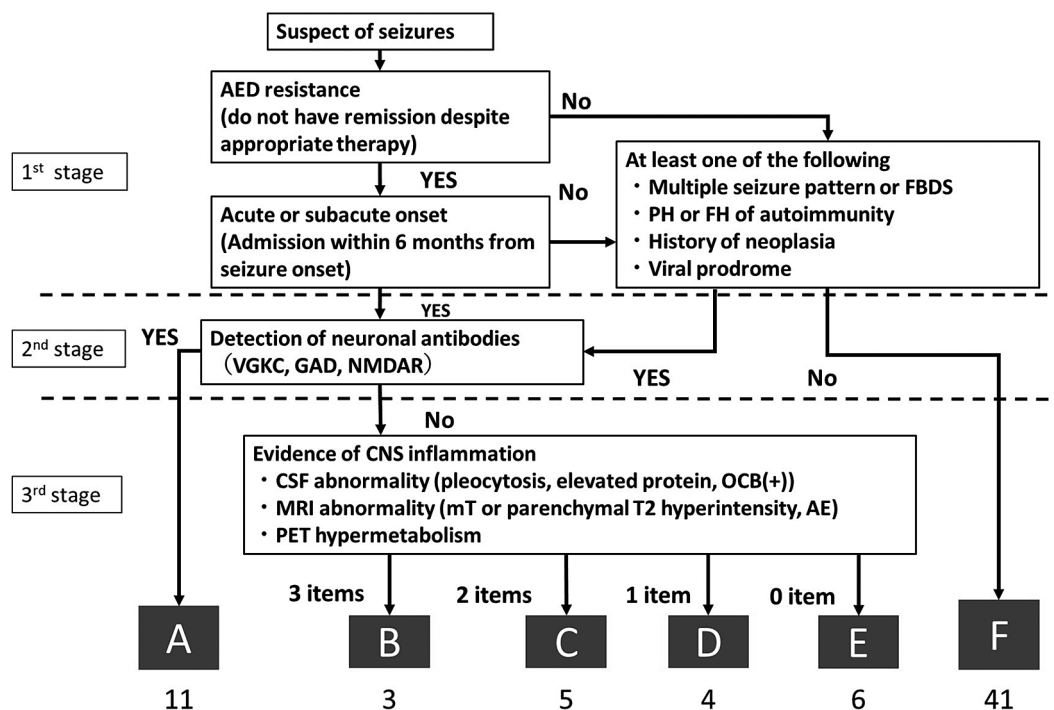


Fig. 1 Algorithm for diagnosis of autoimmune epilepsy (proposal).

The numbers listed under each category represent the number of patients classified into their respective categories. AED: antiepileptic drugs, CSF: cerebrospinal fluid, FBDS: faciobrachial dystonic seizure, VGKC: voltage-gated potassium channels, GAD: glutamic acid decarboxylase, NMDAR: N-methyl-D-aspartate receptor, PH: past history, FH: family history, CNS: central nervous system, OCB: oligoclonal bands, mT: medial temporal, AE: amygdala enlargement.

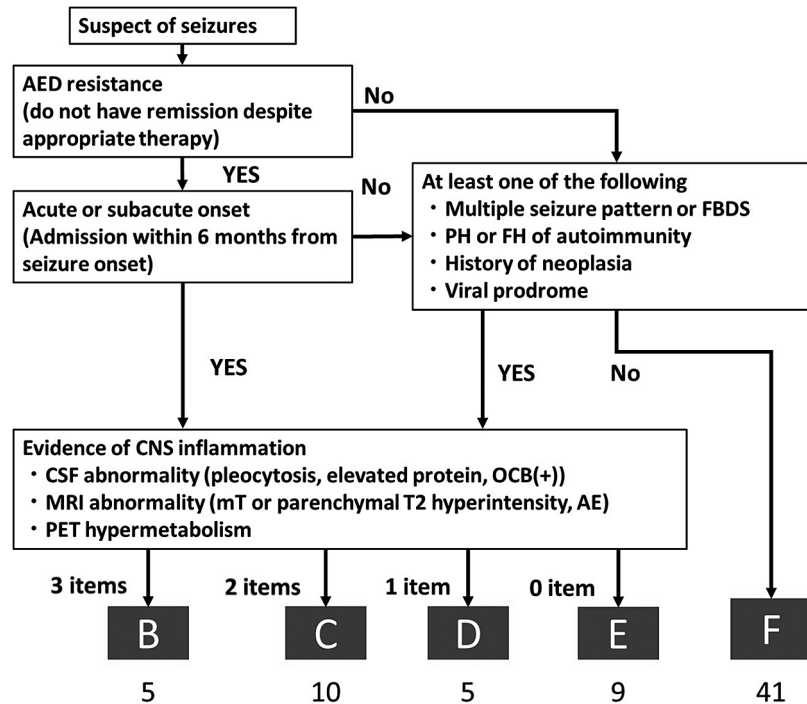


Fig. 2 Algorithm for diagnosis of autoimmune epilepsy without evaluation of neuronal antibody (proposal). The numbers listed under each category represent the number of patients classified into their respective categories. AED: antiepileptic drugs, CSF: cerebrospinal fluid, FBDS: faciobrachial dystonic seizure, PH: past history, FH: family history, CNS: central nervous system, OCB: oligoclonal bands, mT: medial temporal, AE: amygdala enlargement.

目のみをD群、いずれも満たさないものをE群と分類した。

また抗神経抗体の結果を考慮せずに、どの程度正確な診断が可能かを評価するために、抗体の有無を加味しないアルゴリズム（第1段階と第3段階のみ）も検討した（Fig. 2）。最後に臨床症状には関係なく、第3段階の検査所見の異常項目数のみで抗神経抗体の有無との関連を検討した。

## 結 果

アルゴリズムを適応した70例のうち女性は35例（50%）、発症年齢の中央値は54歳（範囲は9～74歳）であった。抗体陽性例は13例で全体の19%であった。MRIは全例で施行されたが、髄液検査は66例で、FDG-PETは68例で施行されていた。抗神経抗体は抗VGKC複合体抗体が40例、抗NMDAR抗体が32例、抗GAD抗体が68例で検索されていた（Table 1）。

アルゴリズムを適応した結果、A群11例（16%）、B群3例（4%）、C群5例（7%）、D群4例（6%）、E群6例（9%）、F群41例（58%）と分類された（Fig. 3A）。アルゴリズム第一段階の病歴/臨床症状から考えて自己免疫性てんかんの可能性が高く、追加検査を要すると判断された群（A～E群）は合計で29例であり、全体の約4割（41.4%）を占めた。一方、アルゴリズムの臨床症状からは自己免疫性てんかんの可能性が低いと判断された群（F群）に2例の抗神経抗体陽性患者が分類された。

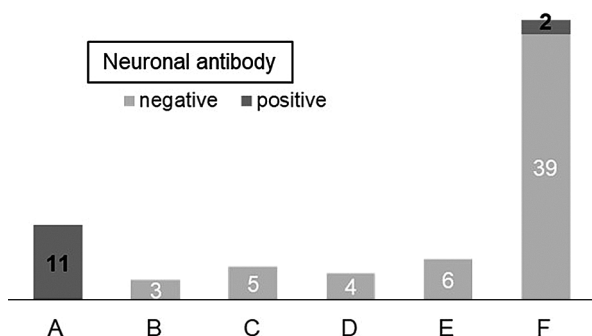
抗神経抗体の検査結果（第2段階）を考慮せずに、すなわ

Table 1 Patient demographics (clinical and laboratory data).

| Patient demographics                       |              |
|--------------------------------------------|--------------|
| Age at onset (year), median (range)        | 54 (9–74)    |
| Time to admission (month), median (range)  | 10.5 (1–420) |
| Admission within 6 months (subacute)       | 26 (37%)     |
| Female                                     | 35 (50%)     |
| AED resistance                             | 46 (66%)     |
| Multiple seizure types or FBDS             | 4 (6%)       |
| Personal or family history of autoimmunity | 9 (13%)      |
| Neoplasm or ovarian cyst                   | 6 (9%)       |
| CSF abnormality*                           | 29/66 (44%)  |
| MRI abnormality                            | 30 (43%)     |
| FDG-PET hypermetabolism*                   | 15/68 (22%)  |
| Neuronal antibodies (positive)             | 13/70 (19%)  |
| VGKC complex*                              | 9/40 (23%)   |
| NMDAR*                                     | 1/32 (3%)    |
| GAD*                                       | 4/68 (6%)    |

\* denotes the examination where limited patients were recruited. Percentage was calculated from these limited patients. AED: antiepileptic drugs, FBDS: faciobrachial dystonic seizure, CSF: cerebrospinal fluid, FDG-PET: fluorodeoxy glucose-positron emission tomography, VGKC: voltage-gated potassium channels, NMDAR: N-methyl-D-aspartate receptor, GAD: glutamic acid decarboxylase.

A



B

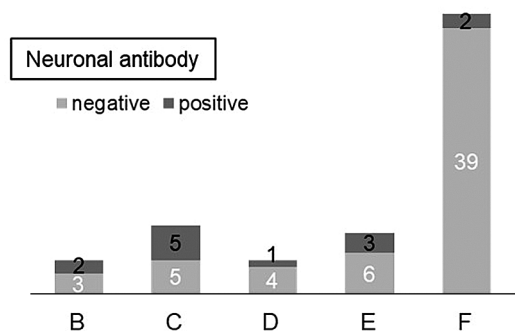


Fig. 3 Bar graph plot of the number of patients in each category. A: patients in each category (A–F) of the proposed algorithm (Fig. 1). B: patients in each category (B–F) of the proposed algorithm without considering the findings of neuronal antibody (Fig. 2). Eleven patients in Category A were incorporated into Category B–F according to the number of positive laboratory findings. Dark gray bar denotes patients with positive neuronal antibody findings, and light gray bar those with negative antibody findings. The figure in each bar denotes the number of patients.

ち第1段階(病歴/臨床症状)と第3段階(各種検査項目)からなるアルゴリズムを適応した(Fig. 2, この場合はA群が存在せず, B~E群に抗神経抗体陽性例が割り振られる)。B群5例(7%), C群10例(14%), D群5例(7%), E群9例(13%)と分類された。そのうち抗体陽性例はB群2例, C群5例, D群1例, E群3例であり, 各群における抗体陽性率はB群が40%, C群50%, D群20%, E群33%であった(Fig. 3B)。

次に, 病歴/臨床症状(第1段階)と抗神経抗体陽性(第2段階)を考慮せず, 全対象患者で第3段階, すなわち各種検査所見の異常項目数を検討した。陽性検査項目数を2項目をカットオフ値として, 抗体陽性率を検討した。抗神経抗体陽性は, カットオフ値以上の群(22例)では8例, 未満の群(48例)では5例であり, カットオフ値以上の群で抗体陽性率が有意に高かった( $P = 0.018$ , Fisherの正確確率検定)(Table 2)。

Table 2 2-by-2 table comparing positive antibody and laboratory findings.

|             | ≥ 2 positive lab findings | ≤ 1 positive lab finding |
|-------------|---------------------------|--------------------------|
| Ab positive | 8                         | 5                        |
| Ab negative | 14                        | 43                       |

$P = 0.018$ , Fisher's exact test. Ab: neuronal antibodies, lab: laboratory.

抗体陽性であるにもかかわらずF群に分類された症例を示す。1例目は60歳代男性で, 強直間代発作で発症し, その後約8か月以上の経過で徐々に認知機能障害, 感情障害(易怒性)が進行した<sup>18)</sup>。本症例は抗てんかん薬単剤でてんかん発作がコントロール可能であった, 経過も緩徐進行性であったことから, アルゴリズムで満たすべき臨床的特徴は有しなかったが, 精査の結果VGKC複合体抗体陽性(2,463 pM)であった(Fig. 4)。本症例で特徴的な所見として, 長時間ビデオ脳波モニタリングで, 診断時に両側側頭部に48時間で計51回の無症候性の発作パターンを認めたことが挙げられる。2例目は30歳代女性で, 難治性の経過から自己免疫性てんかんが疑われたが, それ以外の臨床的特徴は有しなかった。抗GAD抗体陽性であったが, 抗GAD抗体関連の難治部分てんかんや自己免疫性辺縁系脳炎としては力価が低かった(190 U/ml, Radioimmunoassay (RIA)法, カットオフ値を100 U/mlとした<sup>19)</sup>)。

## 考 察

当院の患者群の後方視的解析で, 今回提唱した診断アルゴリズムが抗神経抗体の存在を予見する上で有用かどうかを検討した。アルゴリズムを用いることにより, 所定の検査で2項目以上の異常がある場合に抗神経抗体の結果を待たずに診断できる可能性が示唆された。

現在, 本邦では抗神経抗体の測定に難渋する現実があり<sup>20)</sup>, 確定診断でないとはいえ参考になる情報を提供できることは重要であると考えられる。ただ, このアルゴリズムでは抗体陽性の13例のうち大半(11例)は臨床的特徴を有し第2段階へ診断アルゴリズムを進めることができたが, 2例(1例が抗VGKC複合体抗体陽性, 1例は低力価の抗GAD抗体陽性)ではアルゴリズム第1段階の病歴/臨床症状から自己免疫性てんかんの可能性が低いと判断された。本アルゴリズムは自己免疫性「てんかん」の診断アルゴリズムであり, 自己免疫性(辺縁系)脳炎でてんかん発作が前景に立たない症例(Fig. 4の症例, 臨床発作は1回のみ)は本アルゴリズムでは検出されにくい点は注意を要する。また, 特に抗GAD抗体に関しては, 高力価群(数千~数万 U/ml, RIA法)では難治部分てんかんや自己免疫性辺縁系脳炎患者においてその病的意義は確立しているが<sup>19)</sup>, 低力価群(~数百 U/ml)では確立しておらず, その取扱いについては慎重に検討する必要がある。今回の検討でも低力価群ではToledanoらが示した自己免疫



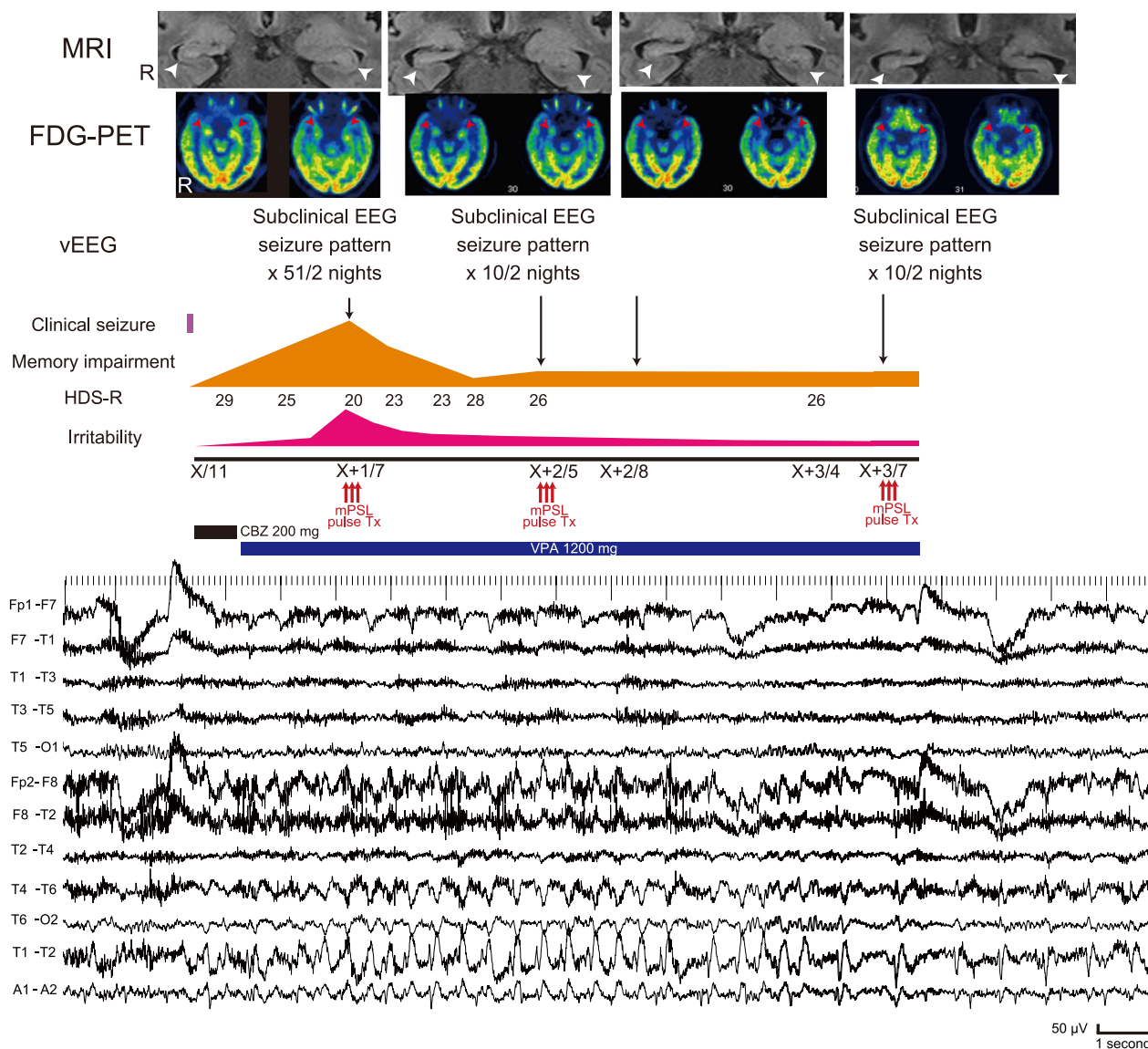


Fig. 4 Clinical course and EEG findings of the patient whom we could not diagnose by using the proposed algorithm.

EEG showed subclinical seizure patterns arising from the left or right temporal areas independently. Modified from ref (18) with permission. VGKC: voltage-gated potassium channels, Ab: neuronal antibody, vEEG: long-term Video/EEG monitoring, GTCS: generalized tonic-clonic seizure, HDS-R: Hasegawa dementia rating scale-revised, CBZ: Carbamazepine, VPA: Valproic acid, mPSL: Methylprednisolone.

性てんかんの臨床的特徴を満たしておらずF群に分類されたことから、高力価の症例とは臨床像が異なることが推測される。

これまで自己免疫性てんかんにおいて、臨床所見と抗神経抗体陽性の関係について統計的に検討した研究は我々が調べ得た限りないものの、臨床症状と検査所見をスコア化して抗神経抗体との関連について検討した研究は存在する。Dubeyら<sup>21)</sup>は、臨床症状として「新規発症の進行性の精神状態変化、あるいは新規発症のてんかん発作」「精神興奮、攻撃性、感情不安定」「自律神経失調症状」「ウイルス先行感染」「顔面ジスキネジアあるいはfaciobrachial dystonic seizures(FBDS)」「2剤以上の適切な抗てんかん薬による治療に抵抗性」「悪性疾患の存在」を挙げ、また検査所見として「炎症を示唆する

髄液所見（髄液蛋白が50 mg/dlより多いないし5 cells/ $\mu$ lを超える単核球増多）」「脳MRIで辺縁系脳炎を示す信号変化」を挙げており、各項目に1～2点のスコアをつけている。最終的に合計スコアが4点以上の患者群で、抗神経抗体が陽性であることと有意に相関したとしている。これは簡便であるという点で有用であり、また「精神症状、感情障害の有無」について検討しており、辺縁系脳炎が前景に立つような症例についても見逃しを防ぐことができる可能性はある。しかし臨床症状と検査所見を同列にして検討しており、特に臨床検査の各項目で高いスコアが割り当てられていることから、髄液検査などの検査結果が重要な基準と位置づけられている。しかし、このスコアリング法ではどのような症例で腰椎穿刺な

どの侵襲的な検査を追加するべきかという観点での示唆は得られない。それと比較して本アルゴリズムでは、まず第1段階で臨床症状と臨床経過で検討し、追加検査が必要と判断した症例についてさらに検査を進める方法をとっており、より実際の診断手順に則しており実用的と考えられる。FDG-PETは現時点では施行できる施設に限られ、検査できなかった場合は評価できる項目が減少することで診断の感度が下がる可能性はある。しかしGrausらは自己免疫性辺縁系脳炎において診断に有用である可能性を示唆しており<sup>16)</sup>、検査が可能であれば自己免疫性てんかんの診断においても同様に有用である可能性が高い。脳血流シンチグラフィについては、一部で有用性が報告されており<sup>22)</sup>、今後の症例の蓄積とアルゴリズムの改訂が望まれる。

本研究の限界と今後の課題としては、下記の四つがあげられる。一つ目は、抗体陽性例のうち2症例で、アルゴリズムの第1段階（臨床的特徴）で自己免疫性てんかんの可能性が低いと判断され診断に至らなかった点である。原因としては前述の通り「辺縁系脳炎」による精神症状・記憶力低下が前景に立つ症例での見逃しが考えられる。この点に対する方策としては、精神・神経症状の観察が有用であると考えられる。また近年、自己免疫性辺縁系脳炎・てんかんを示唆する所見として、発作周辺期の自律神経症状と抗神経抗体との関連が指摘されている。Baysal-Kiracら<sup>23)</sup>は長時間ビデオ脳波モニタリングで発作周辺期の自律神経症状が観察された58例のうち、17例(29.3%)で何らかの抗神経抗体が陽性であったと報告した。抗体陽性例では特に腹部症状（上腹部 aura、嘔気）、立毛、発作時発熱、尿意ひっ迫、咳嗽といった症状との関連が示唆された。またRocamoraら<sup>24)</sup>は、766例の長時間ビデオ脳波モニタリング検査を施行した難治性てんかん患者の後方視的解析で、5例(0.65%)で立毛発作が主たる発作症候であり、5例全例が側頭葉てんかんであったと報告している。病因は全例が辺縁系脳炎であり、3例が抗 leucine-rich glioma-inactivated 1 (LGI1) 抗体、1例が抗 Hu 抗体、1例が抗 Ma2 抗体陽性であった。これらは発作周辺期の自律神経症状と自己免疫性辺縁系脳炎・てんかんとの関連を示しており、アルゴリズム第一段階への反映が今後の検討課題である。

二つ目は、本アルゴリズムでは、脳波所見について言及していない点である。Grausらは自己免疫性辺縁系脳炎の診断基準に「両側側頭部のてんかん性放電あるいは徐波」を挙げている<sup>16)</sup>。Steriadeらは、9例の抗 LGI1 抗体陽性脳炎患者の長時間ビデオ脳波モニタリングにおいて、8例で発作が観察され、さらにそのうち5例で subclinical seizure pattern が見られ、いずれも側頭部に分布していたと報告した<sup>25)</sup>。前述の Fig. 4 の症例のように発作間欠期、および発作時いずれの脳波上の異常所見も自己免疫性辺縁系脳炎・てんかんの診断に有用な可能性があり、アルゴリズム（検査成績）への導入を検討する必要がある。

三つ目としては、髄液異常の判定項目が挙げられる。本研究では過去の自己免疫性辺縁系脳炎に関する文献<sup>11)</sup>を参考に、細胞数増多、髄液蛋白上昇、OCB 陽性を判定項目とした。

OCB 陽性は中枢神経内の特異的な免疫応答を示すが、現在標準抗原が同定されている抗神経抗体は血清で検出できるものが多く、その場合は抗体が血液脳関門（BBB）を超えて中枢神経組織に影響を及ぼすと考えられる<sup>26)</sup>。スクリーニングとしては非特異的ではあるが IgG や IgG index が適切な可能性もあり、今後検証が望まれる。

最後に、すべての患者で既知の抗神経抗体すべてを測定できていない点、既知の抗神経抗体陰性の自己免疫性てんかんについて検討できていない点が挙げられる。抗神経抗体は現在多種多様な抗体が次々発見されており、Grausらは自己抗体陰性だが自己免疫性脳炎が疑われる場合の診断基準も提起している<sup>16)</sup>。自己免疫性てんかんの一部は自己免疫性脳炎の不全型（軽症型）と考えられ、既知の自己抗体陰性の自己免疫性てんかんも存在しうる。実際、Toledanoらは抗体陰性の患者に免疫治療をして6例中2例で治療反応性が見られたとしており<sup>11)</sup>、これらも既知抗体陰性の自己免疫性てんかんと考えられる。最終的にはこれらの抗体陰性患者も診断可能なアルゴリズムの作成が目標となる。本アルゴリズムでは、B、Cを「抗体陰性の自己免疫性てんかんの可能性がある群」、D、E、Fを「自己免疫性てんかんの可能性が低い群」とすることで、抗体陰性群も含めた自己免疫性てんかんの診断に有用な可能性が考えられる。今後他の既知の抗神経抗体を含め網羅的に抗神経抗体を測定した患者群で、本アルゴリズムの有用性のさらなる検討が望まれる。

謝辞：各種神経抗体を測定してくださりましたOxford大学のAngela Vincent先生（抗VGKC複合体抗体、抗NMDA受容体抗体）、金沢医科大学総合医学研究所（現：新潟大学脳研究所）の田中恵子先生（抗NMDA受容体抗体）、鹿児島大学神経内科の渡邊修先生（抗VGKC複合体抗体）に深謝いたします。また、本論文をまとめるにあたり神経免疫学の観点からご助言賜りました金沢医科大学神経内科の松井真先生に深くお礼を申し上げます。

利益相反：京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学講座は、寄附講座であり、大塚製薬、グラクソスミスクライン、日本光電、UCBジャパンの寄附金にて支援されている。京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学講座は、寄付講座であり、フクダ電子株式会社、帝人ファーマ株式会社、フジ・レスピロニクス株式会社、フィリップス・レスピロニクス合同会社、フクダライフテック関西株式会社の寄付金にて支援されている。

## 文 献

- 1) Graus F, Cordon-Cardo C, Posner JB. Neuronal antinuclear antibody in sensory neuropathy from lung cancer. *Neurology* 1985;35:538-543.
- 2) Dalmau J, Furneaux HM, Rosenblum MK, et al. Detection of the anti-Hu antibody in specific regions of the nervous system and tumor from patients with paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuropathy. *Neurology* 1991;41:1757-1764.
- 3) Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000;123:1481-1494.

- 4) Solimena M, Folli F, Denis-Donini S, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in a patient with stiff-man syndrome, epilepsy, and type I diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988; 318:1012-1020.
- 5) 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.
- 6) Irani SR, Alexander S, Waters P, et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain* 2010;133:2734-2748.
- 7) Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens—pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol* 2012; 8:380-390.
- 8) Bien CG, Scheffer IE. Autoantibodies and epilepsy. *Epilepsia* 2011;52:18-22.
- 9) 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.
- 10) Quek AM, Britton JW, McKeon A, et al. Autoimmune epilepsy: clinical characteristics and response to immunotherapy. *Arch Neurol* 2012;69:582-593.
- 11) Toledano M, Britton JW, McKeon A, et al. Utility of an immunotherapy trial in evaluating patients with presumed autoimmune epilepsy. *Neurology* 2014;82:1578-1586.
- 12) 松本理器, 坂本光弘, 池田昭夫. てんかんと自己免疫. *Brain Nerve* 2017;69:1115-1124.
- 13) Levite M. Autoimmune epilepsy. *Nat Immunol* 2002;3:500-503.
- 14) Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58:512-521.
- 15) 田中恵子. 免疫とてんかん症候群. *Epilepsy* 2014;8:93-97.
- 16) Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016;15: 391-404.
- 17) Irani SR, Michell AW, Lang B, et al. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2011;69:892-900.
- 18) Kanazawa K, Matsumoto R, Shimotake A, et al. Persistent frequent subclinical seizures and memory impairment after clinical remission in smoldering limbic encephalitis. *Epileptic Disord* 2014;16:312-317.
- 19) 赤石哲也, 神 一敬, 加藤量広ら. 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. *臨床神経* 2015;55:804-809.
- 20) 坂本光弘, 松本理器, 池田昭夫. 自己免疫介在性脳炎・脳症. 日本てんかん学会編. 稀少てんかんの診療指標. 東京: 診断と治療社; 2017. p. 146-149.
- 21) Dubey D, Alqallaf A, Hays R, et al. Neurological autoantibody prevalence in epilepsy of unknown etiology. *JAMA Neurol* 2017; 74:397-402.
- 22) Heine J, Prüss H, Bartsch T, et al. Imaging of autoimmune encephalitis—Relevance for clinical practice and hippocampal function. *Neuroscience* 2015;309:68-83.
- 23) Baysal-Kirac L, Tuzun E, Erdag E, et al. Neuronal autoantibodies in epilepsy patients with peri-ictal autonomic findings. *J Neurol* 2016;263:455-466.
- 24) Rocamora R, Becerra JL, Fossas P, et al. Pilomotor seizures: an autonomic semiology of limbic encephalitis? *Seizure* 2014;23: 670-673.
- 25) Steriade C, Mirsattari SM, Murray BJ, et al. Subclinical temporal EEG seizure pattern in LGI1-antibody-mediated encephalitis. *Epilepsia* 2016;57:e155-e160.
- 26) Vincent A, Bien CG, Irani SR, et al. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. *Lancet Neurol* 2011;10:759-772.

## Abstract

**Proposal of a diagnostic algorithm for autoimmune epilepsy: preliminary investigation of its utility**

Mitsuhiro Sakamoto, M.D.<sup>1)</sup>, Riki Matsumoto, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Jumpei Togawa, M.D.<sup>1,2)</sup>,  
Yuichiro Hashi, M.D.<sup>1,3)</sup>, Hirofumi Takeyama, M.D.<sup>4)</sup>, Katsuya Kobayashi, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>,  
Akihiro Shimotake, M.D., Ph.D.<sup>5)</sup>, Takayuki Kondo, M.D., Ph.D.<sup>3)</sup>,  
Ryosuke Takahashi, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup> and Akio Ikeda, M.D., Ph.D.<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine

<sup>2)</sup>Department of Neurology, National Hospital Organization Kyoto Medical Center

<sup>3)</sup>Department of Neurology, Kansai Medical University Medical Center

<sup>4)</sup>Department of Respiratory Care and Sleep Control Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine

<sup>5)</sup>Department of Epilepsy, Movement Disorders and Physiology Kyoto University Graduate School of Medicine

The epilepsy syndrome of autoimmune etiology, namely, autoimmune epilepsy has attracted attention in recent years, as was reflected in the new etiology of “immunity” in the Epilepsy Classification of the International League Against Epilepsy (2017). However, no specific tests other than neuronal antibodies have been established. We proposed a diagnostic algorithm for autoimmune epilepsy and preliminarily investigated its clinical utility. We applied this algorithm to 70 patients who were suspected as having autoimmune epilepsy from clinical symptoms and laboratory findings in our institute. At least one of the three neuronal antibodies (antibodies to N-methyl-D-aspartic acid receptor (NMDAR), glutamic acid decarboxylase (GAD), and voltage-gated potassium channels (VGKC) complex) was evaluated. In this two-step algorithm, the patients were initially screened by clinical features and then evaluated by laboratory findings (neuronal antibodies, cerebrospinal fluid (CSF), MRI, FDG-PET). The results of preliminary application of the algorithm are described. One of the three neuronal antibodies was positive in 13 patients. In this preliminary investigation, it was suggested that two or more abnormal findings in the diagnostic tests (CSF, MRI, FDG-PET) favors the diagnosis of autoimmune epilepsy. On the other hand, two patients with a positive neuronal antibody test failed the first step (clinical features), partly because epilepsy was not the major manifestation of autoimmune encephalitis (VGKC complex antibody) or due to a relatively low titer of the antibody (GAD antibody). Recruitment of the patient cohort with comprehensive neuronal antibody testing and multivariate analysis of laboratory findings is warranted for validation and modification of the proposed algorithm.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2018;58:609-616)

**Key words:** autoimmune encephalitis, epilepsy, early diagnosis, algorithm

---