

自己免疫性脳炎およびその類縁疾患における最近の進歩

飯塚 高浩^{1)*}

要旨：一連の抗神経細胞表面抗原抗体の発見により，脳炎自体の疾患概念も10年で大きく変化し，「自己免疫性脳炎（autoimmune encephalitis; AE）の診断に対する臨床的アプローチ」が提唱された．現在では，脳炎・脱髄重複症候群，てんかん，精神症状，異常運動，単純ヘルペス後脳炎，stiff-person 症候群あるいは睡眠行動異常症の一部にもこれらの抗体が関与していることが示され，疾患の既成概念や画像所見にとらわれることなく，早期診断・早期治療することが求められる時代になった．AEの診断・治療上，本邦においては解決すべき課題は沢山あるが，本稿では，橋本脳症や新規発症難治性てんかん重積も含め，実臨床に関連のある話題に焦点を絞って述べる．

（臨床神経 2019;59:491-501）

Key words：自己免疫性脳炎，自己抗体，てんかん，精神症状，細胞表面抗原

はじめに

神経細胞表面に発現している NMDA 受容体（NMDAR）に対する自己抗体を有する脳炎が，「卵巣奇形腫に関連する傍腫瘍性抗 NMDAR 脳炎」の名称で 2007 年に報告されてから¹⁾，新規の神経細胞表面抗原（neuronal cell surface antigens; NSAs）に対する IgG 型自己抗体を有する自己免疫性脳炎（autoimmune encephalitis; AE）が次々と報告されてきた²⁾．その結果，脳炎自体の疾患概念もこの 10 年で大きく変化し，2016 年には Graus, Dalmau および Titulaer を中心とする AE のエキスパートによって策定された「AE の診断に対する臨床的アプローチ」が，Lancet Neurology に position paper として掲載された³⁾．

現在では脳炎の枠組みを超えて，脳炎・脱髄重複症候群⁴⁾，てんかん⁵⁾，精神病性障害⁶⁾，運動障害⁷⁾，単純ヘルペス後脳炎（post-herpes simplex encephalitis; Post-HSE）⁸⁾⁹⁾，急速進行性認知症¹⁰⁾，産褥期精神障害¹¹⁾，stiff-person spectrum disorder (SPSD)¹²⁾，あるいは non-REM・REM 睡眠行動異常症の一部¹³⁾¹⁴⁾にも，抗 NSA 抗体が直接関与していることが明らかになり，「自己免疫性てんかん¹⁵⁾」，「自己免疫性精神病性障害¹⁶⁾」，あるいは「自己免疫性運動障害疾患¹⁷⁾」などの新しいカテゴリーで精神・神経症状や疾患が論じられるようになった．抗 NSA 抗体陽性 AE は，感染性急性脳炎と異なり，発熱，意識障害，髄液細胞増多，あるいは頭部 MRI 異常所見を必ずしも認めないことから³⁾，疾患の既成概念や画像所見の有無にとらわれることなく，得られた臨床情報を慎重にかつ適切に判断し，発症早期から免疫治療を開始することが求

められる時代になった．しかし，抗 NSA 抗体測定は未だ保険収載されておらず，複数の抗 NSA 抗体を同時に測定できる研究施設や診療体制は本邦では整っていない．海外の専門機関に検体を送り確定診断をつけることができたとしても，欧米で推奨されている治療薬は本邦では未承認あるいは適応外であり，AE の診断・治療上大きな壁となっている．早期解決が望まれる．

本稿では，橋本脳症や新規発症難治性てんかん重積（new-onset refractory status epilepticus; NORSE）を含め，実臨床に関連のある情報に焦点を絞って述べる．

自己免疫性脳炎と自己抗体

急性脳炎は脳実質の炎症によって急速進行性に脳症（通常 6 週以内）を生じる疾患である³⁾．AE は広義には自己免疫機序が関与している脳炎を包括する名称であるが，急性あるいは亜急性（通常 3 カ月以内）に作業記憶（短期記憶），意識障害，あるいは精神症状が自己免疫応答によって生じる脳炎に用いられている³⁾．従って，発症様式や病態が AE と明らかに異なり，かつ既に独立した疾患概念として確立している多発性硬化症，視神経脊髄炎，神経ベーチェット病，神経サルコイドーシス，CNS lupus 等は AE には含まれていない³⁾．また，AE の代表的病型である自己免疫性辺縁系脳炎（autoimmune limbic encephalitis; ALE）でも自己抗体が必ずしも検出されるとは限らないため，自己抗体が検出されなくとも AE が否定されるものではない³⁾．一方で，AE は狭義には抗神経抗体を

*Corresponding author: 北里大学医学部脳神経内科学 [〒 252-0374 神奈川県相模原市南区 1-15-1]

¹⁾ 北里大学医学部脳神経内科学

(Received April 25, 2019; Accepted May 30, 2019; Published online in J-STAGE on July 23, 2019)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001314

有する脳炎として扱われることも少なくなく、標的抗原が細胞外抗原か細胞内抗原かによって大きく 2 群に分けて論じられている¹⁸⁾。細胞外抗原としては、細胞膜に発現している受容体 (NMDAR, AMPA 受容体 [AMPA], GABA_A 受容体 [GABA_AR], GABA_B 受容体 [GABA_BR], ドパミン 2 受容体 [D2R], 代謝型グルタミン酸受容体 1 [mGluR1], mGluR5, グリシン受容体 [GlyR], Tr/DNER), イオンチャネル (dipeptidyl-peptidase-like protein-6 [DPPX], P/Q 型電位依存性カルシウムチャネル [P/Q type VGCC], 細胞接着因子 (contactin-associated protein-like 2 [Caspr2], neurexin-3α, IgLON5), あるいはシナプス間隙に存在しているシナプスタンパク (leucine-rich glioma inactivated1 [LGI1]) が知られている¹⁹⁾。

悪性腫瘍に随伴する ALE や亜急性小脳変性症など、所謂「古典的な傍腫瘍性中枢神経症候群」では、2000 年頃まで Hu, Yo, Ri, Ma2/Ta, CV2/CRMP5 などの細胞内抗原に対する自己抗体が同定されてきた。これらの細胞内抗原は腫瘍と神経組織に共通して発現している腫瘍・神経共通抗原である。古典的な傍腫瘍性抗神経抗体を有する脳炎は T 細胞介在性疾患と考えられており、細胞傷害性 CD8 陽性 T 細胞が脳組織に浸潤するため、一部を除いて免疫療法に対する反応性は乏しいとされている²¹⁾²⁰⁾。これらの古典的な傍腫瘍性抗神経抗体は疾患のバイオマーカーにはなるが、その殆どが病原性のある抗体とは考えられていない。

一方、2001 年以降に知られるようになった治療に反応する「可逆性辺縁系脳炎」の一群では、ラットの脳凍結切片を用いた免疫組織化学 (immunohistochemistry; IHC) を用いると、神経網に結合している IgG 型自己抗体を有しており、2005 年には細胞膜透過処理をしていない生きた海馬神経培養細胞を用いた免疫細胞化学 (immunocytochemistry; ICC) を用いることにより、細胞膜に結合している抗 NSA 抗体を可視化できるようになった。2007 年には、標的抗原を細胞膜に発現させた HEK293 細胞を用いた cell-based assay (CBA) の導入により、標的抗原を特定できるようになった¹⁾。その結果、2007 年以降に同定された一連の IgG 型抗 NSA 抗体はシナプスの機能を障害する病原性のある抗体であり、抗体の除去によって神経症状が改善し得ることから、「抗 NSA 抗体介在性疾患」という概念が確立した²¹⁾²⁰⁾。また、抗 aquaporin 4 (AQP4) 抗体と抗 myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 抗体を含め、神経グリア表面自己抗体 (neuroglial surface autoantibodies) とも呼ばれることがある²⁰⁾。

尚、抗 Tr 抗体は、1976 年から Hodgkin 病に随伴する傍腫瘍性小脳変性症に関連する抗体として知られていた傍腫瘍性抗神経抗体ではあるが²¹⁾、1997 年には Purkinje 細胞の細胞体や樹状突起に結合することが示され²²⁾、2012 年に抗原エピトープは膜貫通タンパクである DNER の細胞外成分にあることが判明したため²³⁾、現在では抗 NSA 抗体の一つに分類されている²¹⁾²⁰⁾。また、GAD65 や amphiphysin はともに細胞内抗原であるが、シナプス制御に関わるシナプス関連タンパクであり、病態および治療反応性の違いから、古典的な傍腫瘍性辺縁系脳炎とは区別され、抗細胞内抗原抗体と抗 NSA 抗体を有

する疾患群の中間に位置づけられている²⁴⁾。しかし、amphiphysin は、GAD65 とは異なり、動物モデルでは passive transfer が証明されており、前シナプス終末において、小胞再利用の際に細胞外に一過性に暴露されることから、16 種類の IgG 型抗 NSA 抗体の中に入れて記載されている (Table 1)。

AE 診断に対する臨床的アプローチと新しい診断基準

2016 年に提唱された臨床的アプローチ³⁾は、従来の脳炎診断基準では AE を見逃してしまう可能性があることから、AE を possible, probable, definite の 3 段階に分けて診断し、免疫療法を早期に導入するために策定された診断・治療戦略である。この提言には、possible AE (Table 2), ALE, 抗 NMDAR 脳炎 (Table 3), Bickerstaff 型脳幹脳炎のほか、急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis; ADEM) や橋本脳症、自己抗体は陰性だが AE が強く疑われる一群 (autoantibody-negative but probable AE) の診断基準も明記された³⁾。また、脳血管炎や膠原病に随伴する中枢神経症状は、AE の鑑別疾患として示された。

「治療反応性の有無は AE の診断基準には入れるべきではない」という基本方針に基づき、新たに提唱された橋本脳症の診断基準にも「ステロイド反応性」は入れられていない³⁾。また、抗 TPO 抗体や抗 Tg 抗体は必須項目に入れているが、抗甲状腺抗体は健常者にも検出されることから抗体のカットオフ値は設けられていない。最も重要なことは、既知の抗 NSA 抗体や古典的な傍腫瘍性抗神経抗体が血清、髄液のいずれからも検出されないことが必須項目に明記されたことである。従って、既知の抗神経抗体を除外して初めて橋本脳症と診断することできる基準となっている。なお、橋本脳症の発症機序は未だ不明であることから、Definite AE ではなく、Probable AE の範疇に位置づけられた。また、抗 NH2-terminal of α-enolase (NAE) 抗体は他の疾患でも検出されることから本疾患のバイオマーカーにはならないと、本邦とは異なる見解が示された³⁾。しかし、現在、さらなる研究が進行中であり、本抗体の臨床的意義は国際的に議論されている。

AE の診断基準には「他の疾患が除外される」という項目が常に明記されており、AE の鑑別疾患に「リウマチ性疾患」、「てんかん性疾患」、あるいは「ミトコンドリア脳筋症」も記載されている³⁾。しかし、慢性関節リウマチ、SLE、シェーグレン症候群、あるいは神経ベーチェット病と AE を合併していると考えられる症例を経験することがある。我々は、AE を発症した全身性自己免疫疾患 (systemic autoimmune disorder; SAD) 患者 11 例で抗 NSA 抗体を測定したが、いずれの症例からも抗 NSA 抗体は検出されなかった²⁵⁾。これらの症例は、seronegative AE を合併した AE・SAD 重複症候群なのか、あるいは SAD によって AE を発症したのかは不明である。また、難治性てんかん重積 (refractory status epilepticus; RSE) では、海馬、扁桃、視床沈、前障、シルビウス周囲の弁蓋部皮質に DWI/FLAIR 高信号域を生じることがある (Fig. 1D~F)²⁶⁾。その際には、RSE で発症した AE と、RSE によって二次的に

Table 1 抗神経細胞表面抗原抗体に関連した神経疾患 2(13)14(19)27(66)~(68)

標的抗原	発症年齢中央値 男女比	発症時の主な臨床症候	主要な神経症候群	頭部MRI 異常所見 (頻度)	随伴腫瘍 (頻度)	主要IgG class	抗体効果
NMDAR	21歳 (2カ月~85歳) 1:4	小児: 痙攣, ジスキネジア 成人: 行動変化・精神症状	抗NMDAR 脳炎	異常なし (70%), あるいは非特異的変化 (58%)	年齢と性で異なる 18~45歳 の女性: 卵巣奇形腫 (58%)	IgG1	NMDARsの内在化, NMDARと EphB2Rとの解離
AMPA	56歳 (23~81) 1:2.3	錯乱, 記憶力障害	辺縁系脳炎	側頭葉内側高信号 (67%)	胸腺腫, SCLC, 乳癌 (56%)	IgG1	AMPAの内在化
GABA _B R	61歳 (16~77) 1.5:1	痙攣発作, 記憶力障害, 錯乱	辺縁系脳炎, 著明な精神症状	側頭葉内側高信号 (45%)	SCLC (50%)	IgG1	BaclofenのGABA _B Rアゴニスト 効果の阻害
LGII	64歳 (31~84) 2:1	記憶力障害, FBD発作, 低 Na血症	辺縁系脳炎	側頭葉内側高信号 (83%)	胸腺腫 (5%以下)	IgG4/IgG1	LGIIとADAM22およびADAM23 との相互作用の抑制, 後シナプ スAMPAの発現数の減少
Caspr2	66歳 (25~77) 9:1	記憶力・睡眠・自律神経障 害, 失調, 末梢神経興奮性 亢進, 神経障害性疼痛	Morvan症候群, 辺縁系脳炎	側頭葉内側高信号 (67%)	症候群により異なる (全体の5%以下)	IgG4/IgG1	抑制性シナプス上でのゲフリリン 集団の変化: Caspr2とcontactin-2 の結合阻害
GABA _A R	40歳 (2カ月~88歳) 1:1	痙攣, 錯乱, 行動変化	脳炎, 頻回てんかん重積発作	複数の皮質・皮質下 FLAIR高信号域(77%)	胸腺腫 (27%)	IgG1	シナプスにおけるGABA _A Rの 選択的な減少
DPPX	52歳 (13~76) 2.3:1	錯乱, 下痢, 体重減少	脳炎, ミオクロオス, 振戦, 過剰驚愕症	正常, あるいは非特異 的变化 (100%)	リンパ腫瘍 (10%以下)	IgG4/IgG1	DPPXとKv4.2チャネルの発現 密度の減少
D2R	6歳 (2~15) 1:1	パーキンソンズム, ジスト ニア, 精神症状	基底核脳炎	基底核高信号域 (50%)	なし	不明	受容体の内在化, D2Rの発現 密度の減少
mGluR5	29歳 (6~75) 1.5:1	錯乱, 精神症状	脳炎	異常なし (11例中5例)	Hodgkin病 (11例中6例)	IgG1	mGluR5の発現密度の減少
Neurexin-3 α	44歳 (23~57) 2:4	錯乱, 痙攣	脳炎	異常なし (6例中4例)	なし	IgG1	neurexin-3 α 発現密度の減少, 神経細胞のシナプスの形成障害
IgLON5	64歳 (46~83) 1:1.2	睡眠・歩行障害	Non-REM・REM睡眠行動異常 症, 脳幹障害	異常なし (22例中18例)	なし	IgG4/IgG1	IgLON5発現数減少
DNER/Tr	61歳 (14~75) 4:1	失調性歩行	小脳失調	小脳萎縮	Hodgkin病 (90%以上)	IgG1	不明
P/Q type VGCC	49歳 (19~50) 0:3	失調性歩行	小脳失調	小脳萎縮	SCLC (90%以上)	不明	不明
mGluR1	50歳 (1~75) 1:1.1~1:1.8	筋硬直・固縮, 筋攣縮, 過 剰驚愕症	PREM, SPS	異常なし	Hodgkin病 (数例)	不明	Purkinje細胞の基礎活動低下
GlyR	50歳 (1~75) 1:1.1~1:1.8	筋硬直・固縮, 筋攣縮, 過 剰驚愕症	筋攣縮, 過剰驚愕症	異常なし	胸腺腫, 肺癌, Hodgkin病 (5%以下)	IgG1	GlyRの内在化
AMPH	固縮, 筋攣縮, 錯乱, 記 銘力障害	固縮, 筋攣縮, 錯乱, 記 銘力障害	SPS, 脳脊髄炎	IgG1	乳癌, SCLC (90%以上)	IgG1	小胞エンドサイトーシス障害

AMPA: AMPA receptor; AMPH: amphiphysin; Caspr2: contactin-associated protein-like 2; D2R: dopamine 2 receptor; DNER: delta/notch-like EGF-related receptor; DPPX: dipeptidyl-peptidase-like protein-6; GABA_AR: GABA(A) receptor; GABA_BR: GABA(B) receptor; GlyR: glycine receptor; LGII: leucine-rich glioma inactivated 1; mGluR5: metabotropic glutamate receptor 5; NMDAR: NMDA receptor; PERM: progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus; SCLC: small cell lung cancer; SPS: stiff-person syndrome.

Table 2 Possible AE の診断基準 (Graus の診断基準 2016 から抜粋).

以下の3つのすべてを満たす.

- 3 カ月以内に急速に進行する作業記憶 (短時記憶) 障害, 精神状態の変化¹, あるいは精神症状.
- 少なくとも以下のいずれか1項目を認める.
 - 新規に出現した中枢神経系症状
 - 既存の痙攣疾患では説明できない痙攣発作
 - 髄液細胞増加 (白血球数 >5/ μ)
 - 脳炎を示唆する頭部 MRI 異常所見²
- 他の疾患が除外できる.

¹ 意識レベルの低下や変容, 嗜眠, 人格変化を含む.

² 片側あるいは両側の側頭葉内側に限局する T₂/FLAIR 高信号, あるいは脱髄や炎症に合致する大脳皮質, 白質, あるいは両者の多巣性病巣

Table 3 抗 NMDA 受容体脳炎の診断基準 (Graus の診断基準 2016 から抜粋).

Probable 抗 NMDA 受容体脳炎¹

以下の3つの診断基準をすべて満たす.

- 以下の6つの主要症状のうち, 少なくとも4症状が3カ月以内に急速に出現する.
 - 精神・行動異常, あるいは認知機能障害
 - 言語障害 (言語促進, 発語量低下, 無言)
 - 痙攣発作
 - 異常運動, ジスキネジア, 固縮, 姿勢異常
 - 意識レベルの低下
 - 自律神経障害あるいは中枢性低換気
- 少なくとも以下のいずれかの検査所見を認める.
 - 異常な脳波所見 (局所あるいは瀰漫性徐波化, 基礎律動の乱れ, てんかん活動, あるいは extreme delta brush)
 - 髄液細胞増多, あるいは OCBs 陽性
- 他の疾患が除外できる.

但し, 奇形腫を有する場合には上記主要症状の3つを認めれば, probable 抗 NMDA 受容体脳炎と診断できる.

Definite 抗 NMDA 受容体脳炎¹

他の疾患が除外でき, 上記6つの主要症状のうち1つ以上を認め, かつ IgG 型抗 GluN1 抗体²を認めれば definite 抗 NMDA 受容体脳炎と診断できる.

¹ 数週間前に単純ヘルペス脳炎を発症した既往がある患者では, 本抗体を介して再発性自己免疫性脳炎を発症することがある.

² 抗体検査は髄液で実施すべきである. 血清のみでしか抗体検査ができない場合には, Cell-based assay に加え, 生きた海馬培養細胞, あるいは脳凍結切片を用いた免疫組織化学で抗神経細胞表面抗原抗体の存在を確認しなければならない.

脳病変を生じたてんかん性疾患との鑑別が問題になる. 後述するように, 実臨床では「てんかん性疾患」を簡単に AE から除外できるものではない. その他, 皮質病巣を伴って痙攣発作を繰り返す MELAS も AE の鑑別に挙がる (Fig. 11).

抗 NMDAR 脳炎

抗 NMDAR 脳炎は抗 NSA 抗体陽性 AE のの中では最も頻度の高い疾患である²⁷⁾. 本疾患は「卵巣奇形腫に関連する傍腫瘍性脳炎」として当初報告されたが¹⁾, 現在では性, 年齢, 奇形腫の有無に関係なく発症し得る疾患であると認識されている²⁸⁾. しかし, 女性が81%, 発症年齢中央値は21歳と若年女性に多く, 18歳未満が37%を占め, 45歳以上は5%と稀である²⁸⁾. 腫瘍合併率は性および発症年齢により大きく異なり,

18~45歳の女性患者ではその58%に卵巣奇形腫を認めるが, 12歳以下の小児や男性では腫瘍合併率は低い²⁸⁾.

本抗体の抗原エピトープは, NMDAR を構成している NR1 (GluN1) subunit の細胞外ドメインの一つである二枚貝のような構造をしている amino-terminal domain の蝶番に相当する限局にした小領域 (主に amino acid G369) であることが判明し²⁹⁾³⁰⁾, 現在では, 本抗体は「抗 GluN1 抗体」と呼ばれている³⁾. しかし, 本抗体は GluN1 上の1次構造 (線状エピトープ) を認識しているのではなく, 立体構造 (conformational epitope) を認識している自己抗体である³⁰⁾. IgG のサブクラスは主に IgG1 である³¹⁾. IgG1 は補体活性化能を有しているが, 本抗体は補体介在性に障害するのではなく, NMDAR の内在化を促進することによって NMDAR の発現数が減り, ネットワーク全体として NMDAR 機能が低下すると考えられ

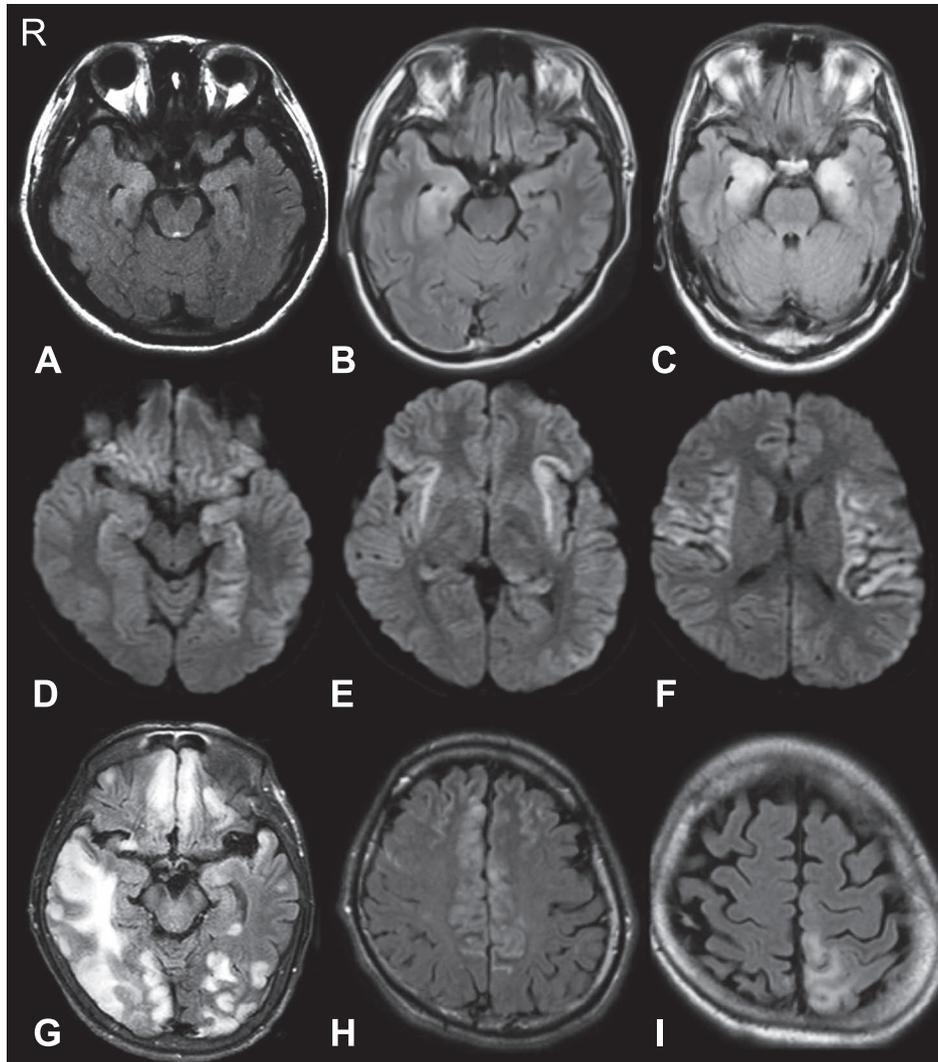


Fig. 1 頭部MRI所見.

抗NMDAR抗体(A), 抗LGI1抗体(B), 抗AMPA抗体(C), C-NORSE(D~F), 抗GABA_AR抗体(G), 抗NMDAR抗体・抗MOG抗体(H), およびm.5541C>T点変異MELAS患者(I)の頭部MR画像を示す。図A, B, C, G, IはFLAIR画像, D~Fは拡散強調画像, Hは造影T₁強調画像である。(図Gは, 兵庫県立姫路循環器病センター神経内科 吉田幸司先生から提供)。

ている³²⁾。抑制性GABA作動性介在ニューロンに発現しているNMDAR数が減少することにより, GABAの放出が減る³²⁾。それにより, 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が脱抑制に陥り, グルタミン酸とドパミンの調節障害が生じ, 統合失調症様の精神症状, 緊張病性混迷, 自律神経症状, 中枢性低換気, 運動障害が生じると考えられている³²⁾。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るが, 本抗体を介するNMDARのtraffickingの障害が本疾患の主な病態である。なお, IgAあるいはIgM型の抗GluN1抗体も精神疾患で報告されているが³³⁾, それらの病原性は確認されていない³⁴⁾。

本稿では典型的な臨床症候は割愛し, viral prodrome³⁵⁾と呼ばれている前駆症状について述べる。脳炎に先行する発熱や

頭痛は, 感冒や非特異的な先行感染とみなされている。しかし, この前駆期に一過性に出現する前駆性頭痛の病態はわかっていない。NMDARの活性化は片頭痛発作に関与しているが, 抗GluN1抗体自体が痛みを惹起するのではない。むしろ, NMDARを機能的に抑制することによって「解離性麻酔類似の効果」をもたらすと考えられている³²⁾。ではなぜ, 発症早期に頭痛を訴えるのであろうか? そこで, 典型的な抗NMDAR脳炎患者34例を対象に, 頭痛を訴えた群(頭痛あり群)と訴えなかった群(頭痛なし群)で比較した結果, 頭痛あり群の方が発熱の合併頻度が高く, 髄液細胞数も有意に多かった³⁶⁾。興味あることに, 病初期に頭痛を訴えた症例も病状の進行とともに様々な精神症状を訴えるようになるが³⁶⁾³⁷⁾, なぜか頭痛は訴えなくなる。このように, 緊張病性混迷類似

の無反応状態に至る前に「痛み」の訴えが消失することから、前駆性頭痛は NMDAR に対する自己免疫応答の付帯現象 (epiphenomenon)³⁶⁾ ではないかと推測する。即ち、抗体産生に伴う非特異的免疫応答によって無菌性炎症を生じ、その無菌性髄膜炎が痛みの直接的原因であり、髄内抗体産生に伴い NMDAR の発現数が低下すると痛みを感じなくなるという特殊な現象が生じているのではないかと推測する³⁶⁾。原因不明の発熱と頭痛が出現した若年女性では、発症 1 週間以内の精神症状の出現に注意する必要がある³⁶⁾。

本疾患では、臨床症状が重篤であるにも関わらず画像上脳実質の変化が乏しいのが特徴である (Fig. 1A)。側頭葉内側に異常信号域を認めるのはわずか 22% に過ぎない³⁸⁾。注意すべき点は脱髄所見の有無である。白質病変を有する抗 NMDAR 脳炎では、その 40% に抗 MOG 抗体、別な 40% に抗 AQP4 抗体が同定されると報告されており⁴⁾、抗 NMDAR 脳炎・脱髄重複例は決して稀ではない。また、痙攣発作を繰り返し脳溝に沿う著明な増強効果を有する症例 (Fig. 1H)³⁹⁾ や皮質に浮腫性病変を生じた抗 NMDAR 抗体陽性例 (皮質性脳炎合併例) では、抗 MOG 抗体の合併を考慮する必要がある。抗 MOG 抗体は一般に血清で測定されているが、髄液中にしか検出されない多巣性脊髄炎⁴⁰⁾ や脳幹脳炎の症例も経験している。抗 NMDAR 脳炎・脱髄重複症例では、髄液中の抗 AQP4 および抗 MOG 抗体を同時に測定することが望ましい。また、抗 NMDAR 脳炎の重症例では大脳がびまん性に萎縮するが、機能回復とともに大脳の萎縮も緩徐に回復することを経験している⁴¹⁾。稀に小脳も大脳とともに萎縮するが、小脳の萎縮は大脳の萎縮とは異なり不可逆性であり、長期機能予後に影響を与える予後不良因子の一つと考えられる⁴¹⁾。急性期から積極的に免疫治療を実施することが肝要である。

2016 年には、probable と definite の二つの診断基準が提唱された (Table 3)³⁾。確定診断には IgG 型抗 GluN1 抗体の証明が必須であるが、血清ではなく髄液で測定することが重要である。本抗体は CBA のみならず、脳凍結切片により抗 NSA 抗体の存在を確認することも重要である (Dalmau Lab. では、CBA と IHC の両者が陽性の場合のみ抗体陽性と判定している)。もし血清のみしか入手できない場合には、CBA に加え IHC あるいは ICC を用いて抗 NSA 抗体の存在を確認しなければならないと明記されている³⁾。抗体価が低い症例では、急性期を過ぎると血清中の抗体は検出されなくなるが、髄液中の抗体は短期間で消失することはない。一方、血清陽性・髄液陰性の場合には偽陽性と考え、再評価する必要がある。

実臨床では抗体結果をすぐに知ることは困難であるため、今回提唱された probable 基準は非常に有用である。自施設を経由して抗 NSA 抗体を測定した計 221 例に基づいて検討した結果、この probable 基準の感度と特異度はそれぞれ 87.2% と 96.7% であり、この基準を満たした症例の抗体陽性率は 85% であることを報告した³⁹⁾。Probable 基準には六つの主要症状が記載されている。当科で調査した抗 GluN1 抗体陽性者 43 例中 34 例 (79%) は四つ以上の主要症状を有していたが、残りの 9 例 (21%) は三つ以下、その内 1 例は一つの主要症状

も有していなかった。これらの非典型例 9 例中 3 例では抗 MOG 抗体が髄液から検出され、脱髄病変も呈していない症例も含まれていた⁴²⁾。これらのことから、一部の主要症状しか呈さない非典型型 (isolated psychosis, isolated epilepsy, Post-HSE, あるいは脱髄重複症候群) では慎重に診断する必要がある。また、Post-HSE が近年注目されている⁸⁾⁹⁾。新規発症の単純ヘルペス脳炎 (HSE) 51 例中 14 例 (27%) が AE を発症し、その 14 例全例に抗 NSA 抗体 (64% は抗 GluN1 抗体) が検出された。残りの 37 例は AE を発症しなかったが、その 11 例 (30%) に抗 NSA 抗体が検出されたと報告された。即ち、新規発症の HSE の 49% (25/51) と高率に抗 NSA 抗体が産生されていることになる。さらに、HSE 発症 3 週以内に抗 NSA 抗体が検出された症例では Post-HSE を発症する率が高いとも報告された。また、別なコホートでは、HSE 後ウイルスの再活性化を伴うことなく神経症状が悪化した症例では、48 例中 44 例 (92%) と高率に抗 NSA 抗体 (77% は抗 GluN1 抗体) が検出されたと報告された。Post-HSE では、3 歳以下の小児では choreoathetosis 主体であるが、成人発症例では精神症状を呈することが多く、脳炎後遺症と誤って診断されていたのではないかと指摘されており、Post-HSE の存在を知っておく必要がある。その他、産褥期精神病患者の 4% に抗 GluN1 抗体が検出されたと報告された¹¹⁾。

2011 年の時点では、ステロイド大量静注療法 (intravenous high-dose methylprednisolone; IVMP)、免疫グロブリン大量静注療法 (intravenous immunoglobulin; IVIg) および血漿交換療法 (plasma exchanges; PLEX) が第 1 選択免疫療法に、シクロフォスファミド大量静注療法 (intravenous cyclophosphamide; IVCPA)、rituximab (RT)、あるいは両者併用療法が第 2 選択免疫療法に位置づけられていた³²⁾。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が記載されていた³²⁾。2013 年に報告された長期予後調査によると、81% は 24 カ月後の機能予後は良好 (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のが特徴である²⁸⁾。第 1 選択免疫療法は約半数にしか奏効しないこと、第 2 選択免疫療法を受けた群が、受けなかった群より予後が良いこと、腫瘍非合併例では、第 2 選択免疫療法を受けた群が、受けなかった群より脳炎再発率が低いことも示された²⁸⁾。約 8 割は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 10~20% 存在する²⁸⁾。RT は CD20 陽性 B 細胞に作用するが髄液移行性は不良である。抗体産生細胞は形質芽細胞と形質細胞である。CD20 の発現量は形質芽細胞では低下しており、形質細胞は発現していない。抗体は髄内産生されていると考えられており、難治例では髄内産生も抑制する薬を使用する必要がある。proteasome 阻害薬 (bortezomib)⁴³⁾⁴⁴⁾ や IL-6 受容体抑制薬 (tocilizumab)⁴⁵⁾ の有効性が難治例で報告されている。

自己免疫性てんかんとその類縁疾患

抗NSA抗体の発見により、てんかん診療においても「自己免疫性てんかん」が注目されるようになった。2017年に改訂された国際抗てんかん連合 (International League Against Epilepsy; ILAE) では、病因論の一つに「Immune」が初めて明記された⁴⁶⁾。ILAEによると「自己免疫性てんかんは、発作を中核症状とする免疫疾患によって直接生じるてんかんである」と定義され、診断するためには自己免疫を介して中枢神経系に炎症を生じていることを示すエビデンスが必要であると記載された⁴⁶⁾。しかし、自己免疫性てんかんに対する厳密な診断ガイドラインは存在していない。2018年に改訂された「てんかん診療ガイドライン2018」にも、AEが急性症候性発作の原因疾患の一つとして記載されたが、「自己免疫性てんかん」という概念は導入されていない⁴⁷⁾。

どのようなてんかん患者に抗NSA抗体を測定すべきかであろうか？ 2017年にantibody prevalence in epilepsy (APE) scoreが提唱された⁵⁾。これは9項目で構成されており、最初の3項目は各1点、その他は各2点、最高計15点である。自己抗体陽性群は抗体陰性群に比し、APE score 4点以上を有する割合は有意に高く (19/23 [82.6%] vs 17/89 [19.1%])、APE score 4点以上の抗体陽性に対する感度と特異度はそれぞれ82.6%、82.0%と報告された⁵⁾。しかし、APE score 4点以上における抗体陽性率は19/36 (53%) と半数に自己抗体が検出されるに過ぎない。この9項目をみると、抗NMDAR脳炎と抗LGI1抗体陽性脳炎に特徴的な臨床所見を取り入れたscoreであり、急速進行性意識障害あるいは新規発症痙攣発作、精神症状、自律神経障害、前駆症状、難治性痙攣発作および顔面ジスキネジアは、すべて抗NMDAR脳炎に特徴的な所見である。ALEに合致する頭部MRI所見とfaciobrachial dystonic seizure (BFDS)は抗LGI1抗体に特徴的な所見である⁷⁾。これらの所見を認めれば、AEを考えない神経内科医はいないと思われる。

実臨床で最も診断と治療に難渋するのがNORSEあるいはその類縁疾患である。これらの疾患群は小児科領域ではdevastating epilepsy in school-age children (DESC)⁴⁸⁾、fever-induced refractory epileptic encephalopathy syndrome (FIRES)⁴⁹⁾、あるいはacute encephalitis with refractory repetitive partial seizure (AERRPS)⁵⁰⁾、成人発症例はNORSE⁵¹⁾と、発症年齢によって異なる名称で呼ばれてきた。しかし、これらの概念が提唱されたのは抗NSA抗体発見前であり、抗NSA抗体は測定された症例はいなかった。難治性てんかん重積 (refractory status epilepticus; RSE)の原因は未だに不明であるが、共通した病態仮説として、てんかんが炎症を惹起し、その炎症が神経ネットワークを変化させ難治性部分発作を生じ易くさせるというinflammation-mediated epileptogenesisが2011年に提唱された⁵²⁾。

その後、抗NSA抗体が測定されるようになると、抗NSA抗体陽性のFIRESあるいはNORSEとして症例が報告されるようになり、本来の原因不明という大前提がいつの間にか消え、名称のみが一人歩きし、用語が混乱して使用されるよう

になった。2015年には、原因不明のcryptogenicとsecondaryの2群に分けて、NORSEが症候群として論じられるようになり⁵³⁾、2018年2月に名称に関するコンセンサスステートメントが公開された⁵⁴⁾。この提言では、「NORSEは診断名ではなく、明らかな原因が特定されない新規発症のRSEというclinical presentation (臨床像)である」とされ、「FIRESはNORSEのsubcategoryに位置づけられ、発症年齢に関係なくRSE発症の2週~24時間前に発熱が先行したNORSEである」と定義された⁵⁴⁾。十分な検索を行っても原因が特定されないNORSEは、cryptogenic NORSE (C-NORSE)とされた⁵⁴⁾。NORSEの病態仮説としてpost-infectious cytokine-mediated mechanismが言及されているが、NORSEはしばしば誤ってAEに分類されているとも述べられている⁵⁵⁾。しかし、C-NORSEの病態は未だに不明であり、AEと区別すべきであるか否かは結論は出していない。AERRPSはSakumaらにより本邦で提唱された疾患概念であり、「難治性部分発作重積型急性脳炎」の名称で難病に指定されている。即ち、本邦では脳炎の範疇でとらえられている。C-NORSE/FIRES/AERRPSは新規発症のRSEで発症し、その後難治性頻回部分発作を生じる予後不良な一群である。ケトン食の有効性は報告されているが、その他有効な治療法はなく、通常の抗てんかん療法を行っても機能改善はあまり期待できない。てんかん診療ガイドライン2018にも、抗NMDAR脳炎以外、その他の自己免疫性てんかんやNORSEおよびその類縁疾患については言及されていない⁴⁷⁾。抗NMDAR脳炎の第1選択薬であるIVMP、IVIg、PLEXの有効性はC-NORSEでは証明されていないが、一部の症例ではこれらの免疫療法が奏効することがあるのも事実である⁵⁶⁾。治療反応性の違いはC-NORSEの病態の不均一性を反映しているかも知れないが、もし炎症やサイトカインがてんかんの増悪因子として深く関わっているとすれば、抗NMDAR脳炎の第2選択薬の一つであるIVCPAを発症超急性期に用いる価値はあるのではないかと考えるもある⁵⁷⁾。

C-NORSEと診断するためには抗NSA抗体を除外する必要がある。しかし、不可逆的脳損傷を生じる前の発症早期に抗NSA抗体の有無を知ることは殆ど不可能である。そこで、C-NORSEを早期に見出し、抗NMDAR脳炎等の抗NSA抗体陽性脳炎と鑑別する簡便な方法はないかと考え、著者等は通常の臨床データに基づいた6項目からなるC-NORSE score (0~6)を作成した⁵⁸⁾。C-NORSE scoreが5点以上の場合には抗NSA抗体が検出される可能性が非常に低いことから、抗体結果を待つことなく何らかの治療介入ができないであろうかと考えている。抗GABA_AR抗体を含めた多数例での検討が必要であるが、各種の抗NSA抗体を測定した計78例の痙攣重積患者を対象に、5点以上のhigh scoreの感度と特異度を求めたところ、それぞれ95.8%と100%であった⁵⁹⁾。C-NORSEを発症早期から予測可能と思われる。

その他の抗NSA抗体によるAEとその類縁疾患

両側側頭葉内側に限局する左右対称性の病変を認めた患者

では、抗 Hu 抗体、抗 GAD65 抗体の他、抗 AMPAR 抗体、抗 GABA_AR 抗体、抗 LGI1 抗体、あるいは抗 Caspr2 抗体を測定する³⁾。但し、抗 LGI1 抗体陽性脳炎では片側性病変で、細胞数も増加しない症例がある³⁾。C-NORSE でも左右対称性に側頭葉内側に DWI/FLAIR 高信号域を認めることがある⁵⁹⁾。しかし、C-NORSE ではてんかん重積に伴い、海馬のみならず、視床沈、前障、島皮質、あるいはシルビウス周囲弁蓋部皮質に DWI/FLAIR 高信号域が生じることが多い (Fig. 1D~F)⁵⁹⁾⁶⁰⁾。C-NORSE では病態も予後も大きく異なるため、早期の鑑別が必要である。

FBDS は抗 LGI1 抗体に特徴的とされる一側顔面と同側上肢が同時に一瞬「キュッ」と硬直する発作である⁷⁾。辺縁系脳炎に先行して認めるとされている。抗 LGI1 抗体は以前抗 VGKC 抗体と呼ばれていた抗体の一つである。抗 VGKC 抗体は蛇毒の α -dendrotoxin を用いた RIA 法で測定されてきた。しかし、後に真の抗原エピトープは VGKC 自体ではなく、LGI1 あるいは Caspr2 であることが判明した。LGI1 はシナプス間隙に存在するタンパクであり、シナプス前後の細胞接着因子である ADAM23 と ADAM22 に結合し、シナプス後膜の AMPAR を安定化させている。一方、Caspr2 は中枢神経と末梢神経両者に発現し、抗 Caspr2 抗体は Isaacs 症候群や Morvan 症候群で検出される。この結果を受け、抗 VGKC 抗体は抗 VGKC 複合体抗体と呼ばれるようになったが、VGKC 複合体ではなく真の抗原名で呼ぶべきであるという意見もある⁶¹⁾。その後、抗 VGKC 複合体抗体が血清中に検出された 162 例中 90 例 (56%) の抗体は LGI1 あるいは Caspr2 を認識していたが、残りの double-seronegative の 14% (10/72) は α -dendrotoxin を、別な 38% (27/72) は Kv1 subunit を認識しており、その 59% (16/27) は Kv1 の細胞内成分を認識していたことが報告された⁶²⁾。このことから、double-seronegative な抗 VGKC 複合体抗体はもはや抗 NSA 抗体とはみなすことはできないこと、double-seronegative な場合、RIA 法で測定した抗体結果を免疫療法開始の根拠にすべきではないこと、抗体は CBA で測定すべきであることが報告された⁶²⁾。その他、小舞踏病や Tourette 症候群の一部では抗 D2R 抗体が検出される⁶³⁾。DPPX 抗体陽性脳炎は、男性に多く、体重減少・消化器症状、認知機能障害および中枢神経系興奮性の亢進が 3 徴であり、progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus (PERM) 類似の徴候も呈する⁶⁴⁾。抗 GABA_AR 抗体陽性脳炎では、頻回に部分発作を繰り返し、多発する皮質・皮質下の FLAIR 高信号域を認めるのが特徴である (Fig. 1G)⁶⁵⁾。

SPSD 関連抗原として、GAD65、amphiphysin、GlyR、gephyrin、DPPX、および GABA_AR の六つが知られている。SPSD は、古典的な stiff-person syndrome (SPS)、stiff-limb syndrome (SLS)、PERM を含む SPS-plus、および失調やてんかん、あるいは脳炎との重複症候群の 4 型に分類されている¹²⁾。SPSD121 例中、SPS は 50 例 (41.3%) と最も多く、次いで SPS-plus (30.6%)、SLS (19.8%)、重複症候群 (8.3%) であり、52 例 (43%) が GAD65 (2 例は抗 GABA_AR 抗体陽性)、24 例 (19.8%) が抗 GlyR 抗体、5 例がその他の抗体を有していたが、40 例 (33.1%)

は抗体陰性であった¹²⁾。抗 GAD65 抗体陽性者は、抗 GlyR 抗体陽性者に比べ、SPS あるいは重複症候群を呈することが多く、抗 GlyR 抗体陽性者は SPS-plus を呈する例が多いことが示された。また、抗 GAD65 抗体陽性者の方が、抗 GlyR 抗体陽性者より予後不良であることも示された¹²⁾。

その他、神経細胞の接着因子である IgLON5 に対する自己抗体を有する non-REM・REM 睡眠行動異常症という新しい疾患概念が提唱された¹³⁾。過剰にリン酸化された Tau タンパクが神経細胞に蓄積しており、Tau タンパクの凝集は主に視床下部と脳幹被蓋に認められる¹³⁾¹⁴⁾。抗 IgLON5 は主に IgG4 であり、立体的構造を認識している抗体と考えられている¹³⁾。しかし、本抗体が原因か結果かはまだ明らかにされていないが、神経変性疾患と自己免疫の両側面を有しており、本抗体は疾患のバイオマーカーになる可能性がある¹³⁾。吸気性喘鳴、閉塞性睡眠時無呼吸、脳幹症状、歩行障害を伴う非典型的な進行性の睡眠行動異常を呈した患者では、本疾患を鑑別に入れる必要がある¹³⁾¹⁴⁾。しかし、本疾患は特定の HLA タイピングと関係があり¹³⁾¹⁴⁾、本邦ではまだ報告されていない。

おわりに

抗 NSA 抗体介在性疾患の臨床診断と遭遇し得る類縁疾患に焦点を絞って述べた。AE と鑑別を要する疾患の全てが自己免疫性疾患ではないが、既成概念にとられることなく広い視野でこれらの疾患を見つめ直す時が来た。新しい手法を学び、導入し、本邦でも早期に AE を診断することができ、他の免疫疾患では既に承認されている通常の薬剤が AE にも使用できるようになることを切に希望する。

※著者に本論文に関連し、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) 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.
- 2) Dalmau J. NMDA receptor encephalitis and other antibody-mediated disorders of the synapse: the 2016 Cotzias Lecture. *Neurology* 2016;87:2471-2482.
- 3) Graus F, Titulaer JM, Balu R, et al. Clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016;15:391-404.
- 4) Titulaer MJ, Höftberger R, Iizuka T, et al. Overlapping demyelinating syndromes and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol* 2014;75:411-428.
- 5) Dubey D, Alqallaf A, Hays R, et al. Neurological autoantibody prevalence in epilepsy of unknown etiology. *JAMA Neurol* 2017;74:397-402.
- 6) 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.

- 7) Irani SR, Stagg CJ, Schott JM, et al. Faciobrachial dystonic seizures: the influence of immunotherapy on seizure control and prevention of cognitive impairment in a broadening phenotype. *Brain* 2013;136:3151-3162.
- 8) Armangue T, Moris G, Cantarín-Extremera V, et al. Auto-immune post-herpes simplex encephalitis of adults and teenagers. *Neurology* 2015;85:1736-1743.
- 9) Armangue T, Spatola M, Vlasea A; Spanish Herpes Simplex Encephalitis Study Group. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis. *Lancet Neurol* 2018;17:760-772.
- 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.
- 11) Bergink V, Armangue T, Titulaer MJ, et al. Autoimmune encephalitis in postpartum psychosis. *Am J Psychiatry* 2015;172:901-908.
- 12) Martínez-Hernández E, Ariño H, McKeon A, et al. Clinical and immunologic investigations in patients with stiff-person spectrum disorder. *JAMA Neurol* 2016;73:714-720.
- 13) Sabater L, Gaig C, Gelpi E, et al. A novel non-rapid-eye movement and rapid-eye-movement parasomnia with sleep breathing disorder associated with antibodies to IgLON5: a case series, characterisation of the antigen, and post-mortem study. *Lancet Neurol*. 2014;13:575-586.
- 14) Gaig C, Graus F, Compta Y, et al. Clinical manifestations of the anti-IgLON5 disease. *Neurology* 2017;88:1736-1743.
- 15) Geis C, Planagumà J, Carreño M, et al. Autoimmune seizures and epilepsy. *J Clin Invest* 2019;129:926-940.
- 16) Najjar S, Steiner J, Najjar A, et al. A clinical approach to new-onset psychosis associated with immune dysregulation: the concept of autoimmune psychosis. *J Neuroinflammation* 2018;15:40.
- 17) Honorat JA, McKeon A. Autoimmune movement disorders: a clinical and laboratory approach. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017;17:4.
- 18) Tüzün E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *Neurologist* 2007;13:261-271.
- 19) Dalmau J, Geis C, Graus F. Autoantibodies to synaptic receptors and neuronal cell surface proteins in autoimmune diseases of the central nervous system. *Physiol Rev* 2017;97:839-887.
- 20) Damato V, Balint B, Kienzler AK, et al. The clinical features, underlying immunology, and treatment of autoantibody-mediated movement disorders. *Mov Disord* 2018;33:1376-1389.
- 21) Trotter JL, Hendin BA, Osterland CK. Cerebellar degeneration with Hodgkin disease: an immunological study. *Arch Neurol* 1976;33:660-661.
- 22) Graus F, Dalmau J, Valldeoriola F, et al. Immunological characterization of a neuronal antibody (anti-Tr) associated with paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease. *J Neuroimmunol* 1997;74:55-61.
- 23) de Graaff E, Maat P, Hulsenboom E, et al. Identification of delta/notch-like epidermal growth factor-related receptor as the Tr antigen in paraneoplastic cerebellar degeneration. *Ann Neurol* 2012;71:815-824.
- 24) Rosenfeld MR, Titulaer MJ, Dalmau J. Paraneoplastic syndromes and autoimmune encephalitis: five new things. *Neurol Clin Pract* 2012;2:215-223.
- 25) Kaneko J, Kanazawa N, Tominaga N, et al. Practical issues in measuring autoantibodies to neuronal cell-surface antigens in autoimmune neurological disorders: 190 cases. *J Neurol Sci* 2018;390:26-32.
- 26) Iizuka T, Kanazawa N, Kaneko J, et al. Cryptogenic NORSE: its distinctive clinical features and response to immunotherapy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017;4:e396.
- 27) Dalmau J, Graus F. Antibody-mediated encephalitis. *N Engl J Med* 2018;378:840-851.
- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2014;13:167-177.
- 31) Tüzün E, Zhou L, Baehring JM, et al. Evidence for antibody-mediated pathogenesis in anti-NMDAR encephalitis associated with ovarian teratoma. *Acta Neuropathol* 2009;118:737-743.
- 32) Dalmau J, Lancaster E, Martínez-Hernández E, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011;10:63-74.
- 33) Steiner J, Walter M, Glanz W, et al. Increased prevalence of diverse N-methyl-D-aspartate glutamate receptor antibodies in patients with an initial diagnosis of schizophrenia: specific relevance of IgG NR1a antibodies for distinction from N-methyl-D-aspartate glutamate receptor encephalitis. *JAMA Psychiatry* 2013;70:271-278.
- 34) Hara M, Martínez-Hernández E, Ariño H, et al. Clinical and pathogenic significance of IgG, IgA, and IgM antibodies against the NMDA receptor. *Neurology* 2018;90:e1386-e1394.
- 35) Kayser MS, Dalmau J. Anti-NMDA receptor encephalitis, autoimmunity, and psychosis. *Schizophr Res* 2016;176:36-40.
- 36) Tominaga N, Kanazawa N, Kaneko A, et al. Prodromal headache in anti-NMDAR encephalitis: epiphenomenon of NMDAR autoimmunity. *Brain Behav* 2018;8:e01012.
- 37) 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.
- 38) 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.
- 39) Kaneko A, Kaneko J, Tominaga N, et al. Pitfalls in clinical diagnosis of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurol* 2018;265:586-596.
- 40) Yanagida A, Iizuka T, Nagai T, et al. MOG-IgG-positive multifocal myelitis with intrathecal IgG synthesis as a spectrum associated with MOG autoimmunity: two case reports. *J Neurol Sci* 2017;382:40-43.
- 41) Iizuka T, Kaneko J, Tominaga N, et al. Association of progressive

- cerebellar atrophy with long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *JAMA Neurol* 2016;73:706-713.
- 42) Kaneko A, Iizuka T, Suga H, et al. Atypical Clinical Manifestations and Overlapping Immunities associated with NMDA Receptor Antibodies. AAN 2019 Annual Meeting (abstract).
 - 43) Scheibe F, Prüss H, Mengel AM, et al. Bortezomib for treatment of therapy-refractory anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 2017;88:366-370.
 - 44) Schroeder C, Back C, Koc Ü, et al. Breakthrough treatment with bortezomib for a patient with anti-NMDAR encephalitis. *Clin Neurol Neurosurg* 2018;172:24-26.
 - 45) Lee WJ, Lee ST, Moon J, et al. Tocilizumab in autoimmune encephalitis refractory to rituximab: an institutional cohort study. *Neurotherapeutics* 2016;13:824-832.
 - 46) 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.
 - 47) 「てんかん診療ガイドライン」作成委員会編. てんかん診療ガイドライン 2018. 東京 : 医学書院 : 2018.
 - 48) Mikaeloff Y, Jambaqué I, Hertz-Pannier L, et al. Devastating epileptic encephalopathy in school-aged children (DESC): a pseudo encephalitis. *Epilepsy Res* 2006;69:67-79.
 - 49) van Baalen A, Häusler M, Boor R, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): a nonencephalitic encephalopathy in childhood. *Epilepsia* 2010;51:1323-1328.
 - 50) Sakuma H, Awaya Y, Shiomi M, et al. Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS): a peculiar form of childhood encephalitis. *Acta Neurol Scand* 2010;121:251-256.
 - 51) Wilder-Smith EP, Lim EC, Teoh HL, et al. The NORSE (new-onset refractory status epilepticus) syndrome: defining a disease entity. *Ann Acad Med Singapore* 2005;34:417-420.
 - 52) Nabbout R, Vezzani A, Dulac O, et al. Acute encephalopathy with inflammation-mediated status epilepticus. *Lancet Neurol* 2011;10:99-108.
 - 53) Gaspard N, Foreman BP, Alvarez V, et al. New-onset refractory status epilepticus: etiology, clinical features, and outcome. *Neurology* 2015;85:1604-1613.
 - 54) Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A, et al. Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions. *Epilepsia* 2018;59:739-744.
 - 55) Gaspard N, Hirsch LJ, Sculier C, et al. New-onset refractory status epilepticus (NORSE) and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): State of the art and perspectives. *Epilepsia* 2018;59:745-752.
 - 56) Gall CR, Jumma O, Mohanraj R. Five cases of new onset refractory status epilepticus (NORSE) syndrome: outcomes with early immunotherapy. *Seizure* 2013;22:217-220.
 - 57) Specchio N, Claps D, Vigeveno F, et al. Refractory focal epilepsy following acute encephalopathy with inflammation-mediated status epilepticus. *Seizure* 2011;20:824-825.
 - 58) Iizuka T, Kanazawa N, Kaneko J, et al. Cryptogenic NORSE: its distinctive clinical features and response to immunotherapy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017;4:e396.
 - 59) Iizuka T, Kaneko J, Kaneko A, et al. A clinically-based score that predicts cryptogenic new-onset refractory status epilepticus (C-NORSE). AAN 2019 Annual Meeting (abstract).
 - 60) Kaneko J, Kanazawa N, Tominaga N, et al. Practical issues in measuring autoantibodies to neuronal cell-surface antigens in autoimmune neurological disorders: 190 cases. *J Neurol Sci* 2018;390:26-32.
 - 61) van Sonderen A, Schreurs MW, Wirtz PW, et al. From VGKC to LGI1 and Caspr2 encephalitis: the evolution of a disease entity over time. *Autoimmun Rev* 2016;15:970-974.
 - 62) Lang B, Makuch M, Moloney T, et al. Intracellular and non-neuronal targets of voltage-gated potassium channel complex antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:353-361.
 - 63) Dale RC, Merheb V, Pillai S, et al. Antibodies to surface dopamine-2 receptor in autoimmune movement and psychiatric disorders. *Brain* 2012;135:3453-3468.
 - 64) Hara M, Ariño H, Petit-Pedrol M, et al. DPPX antibody-associated encephalitis: main syndrome and antibody effects. *Neurology* 2017;88:1340-1348.
 - 65) Spatola M, Petit-Pedrol M, Simabukuro MM, et al. Investigations in GABAA receptor antibody-associated encephalitis. *Neurology* 2017;88:1012-1020.
 - 66) Bernal F, Shams'ili S, Rojas I, et al. Anti-Tr antibodies as markers of paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease. *Neurology* 2003;60:230-234.
 - 67) Sillevs Smitt P, Kinoshita A, De Leeuw B, et al. Paraneoplastic cerebellar ataxia due to autoantibodies against a glutamate receptor. *N Engl J Med* 2000;342:21-27.
 - 68) Marignier R, Chenevier F, Rogemond V, et al. Metabotropic glutamate receptor type 1 autoantibody-associated cerebellitis: a primary autoimmune disease? *Arch Neurol* 2010;67:627-630.

Abstract**Recent progress in autoimmune encephalitis and its related disorders**Takahiro Iizuka, M.D.¹⁾¹⁾Department of Neurology, Kitasato University School of Medicine

After the discovery of a series of autoantibodies against neuronal cell surface antigens (NSAs) of the CNS in the past 10 years, the concept of encephalitis has changed dramatically. Accordingly, a practical, syndrome-based diagnostic approach to autoimmune encephalitis was proposed in 2016. These autoantibodies have also been identified in a subset of overlapping encephalitis and demyelinating syndrome, epilepsy, first episode psychosis, movement disorders, post-herpes simplex encephalitis, progressive dementia, postpartum psychosis, stiff-person spectrum disorders, or non-REM/REM sleep behavior disorder. Although not all neuronal antibody tests are available in Japan, we have entered a new era that we have to make a correct diagnosis and start appropriate immunotherapy based on initial neurological assessment and conventional tests, without being constrained by conventional fixed ideas or normal-appearing brain MRIs while waiting for neuronal antibody test results. Although many issues need to be resolved in Japan in terms of diagnosis and treatment in autoimmune encephalitis, this review focusses on recent progress in autoimmune encephalitis and its related disorders closely related to clinical practice, including Hashimoto encephalopathy and new-onset refractory status epilepticus (NORSE).

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2019;59:491-501)

Key words: autoimmune encephalitis, autoantibodies, epilepsy, psychosis, cell surface antigens
