

## 原 著

# てんかん発作を主徴とした自己免疫性脳炎の臨床的特徴と 早期治療におけるスコアリングの有用性の検討

種本 真将<sup>1)</sup>, 鈴木 秀一郎<sup>1)</sup>, 横川 和樹<sup>1)</sup>, 齋藤 太郎<sup>1)</sup>, 岩原 直敏<sup>1)</sup>, 津田 玲子<sup>1)</sup>, 渡邊 修<sup>2)</sup>,  
高橋 幸利<sup>3)</sup>, 米田 誠<sup>4)</sup>, 久原 真<sup>1)\*</sup>

- 1) 札幌医科大学脳神経内科
- 2) 鹿児島市立病院脳神経内科
- 3) 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター臨床研究部
- 4) 福井県立大学大学院健康生活科学研究科

**要旨:** てんかん発作を契機に免疫性神経疾患と診断された 20 例を解析し、自己免疫性脳炎 (autoimmune encephalitis, 以下 AE と略記) の早期治療における Antibody Prevalence in Epilepsy and Encephalopathy (APE<sup>2</sup>) スコア, Antibodies Contributing to Focal Epilepsy Signs and Symptoms (ACES) スコアの有用性を検討した。スコアはそれぞれ 19/20 例, 15/20 例で陽性となり, ACES スコアが陰性の症例で 4/5 例は AE ではなかった。AE の発症早期においてスコアを用いた包括的な評価が望ましい。

**Key words:** 自己免疫性脳炎, てんかん, APE<sup>2</sup> スコア, ACES スコア, 自己抗体

## 前 文

薬剤抵抗性のてんかんの症例の一部に免疫治療が有効な場合があることは経験的に知られており、近年神経細胞表面抗体 (anti-neuronal surface antibodies, 以下 NSA と略記) や神経細胞内抗原を標的とする抗体といった抗神経抗体が多く発見された。また、2017 年の International League Against Epilepsy (ILAE) てんかん分類においても免疫の項目が取り上げられた<sup>1)</sup>。その原因の一つである自己免疫性脳炎 (autoimmune encephalitis, 以下 AE と略記) は抗神経抗体などによる免疫学的機序を背景に痙攣、精神症状、自律神経障害などを生じる。特に NSA 陽性の AE による急性症候性発作は早期の免疫治療が予後を改善し得るため、早期診断が重要である<sup>2)3)</sup>。一方で初期にてんかん発作以外の症状がめだたず、抗てんかん薬のみが投与され免疫治療が遅れてしまうこともある。本邦では全ての NSA を検索するのは時間と費用の点から難しいことが多く、また未知の抗神経抗体が存在することも十分考えられる。Toledano らが免疫学的機序を背景としたてんかんの臨床的特徴を報告し<sup>2)</sup>、近年では NSA 陽性のてんかんを検出するためのスコアとして Antibody Prevalence in Epilepsy and Encephalopathy (APE<sup>2</sup>) スコア<sup>4)</sup>、Antibodies Contributing to Focal Epilepsy Signs and Symptoms (ACES) スコア<sup>5)</sup> が報告されているが、発症早期における有用性は不明である。てんかん発作を契機に自己免疫性神経疾患と診断された症例を解析し、入院時の臨床所見を後方視的に評価することで発症早期における AE の特徴、各スコアが有効であるかどうかを検討した。

## 対象・方法

2012 年 9 月 30 日から 2022 年 9 月 30 日の期間に当院脳神経内科にてんかん発作の疑いで入院し、血清または脳脊髄液 (cerebrospinal fluid, 以下 CSF と略記) で抗神経抗体が陽性、または関連する診療情報 (臨床経過、血液検査、CSF 検査、頭部 MRI 検査など) から免疫学的機序の関与が疑われ免疫治療が行われた 20 症例を対象とした。これら 20 症例について、臨床所見 (病名、症状)、検査所見 (血液、CSF、脳 MRI、脳波)、入院時の APE<sup>2</sup> スコアと ACES スコア、発症から治療開始までの期間、治療内容、予後についてカルテベースで後方視的に解析した。APE<sup>2</sup> スコアは A. 新規発症、急速進行性の精神状態の変化または新規発症の発作性活動、B. 精神症状、C. 自律神経障害、D. 先行感染症状、E. faciobrachial dystonic seizure (FBDS)、F. 顔面ジスキネジア、G. 最低 2 剤の抗てんかん薬に抵抗性の発作、H. CSF 異常、I. 脳炎を示唆する MRI 所見、J. 神経症状発症 5 年以内に診断された悪性腫瘍について評価した<sup>4)</sup>。ACES スコアは K. 認知症状、L. 行動変化、M. 自律神経障害、N. 言語の問題、O. 自己免疫性疾患、P. 側頭葉の MRI 高信号について評価した<sup>5)</sup>。APE<sup>2</sup> スコア、ACES スコアのカットオフはそれぞれ 4 点以上、2 点以上とした<sup>4)5)</sup>。AE の診断には Graus らが 2016 年に提唱した診断基準を使用した<sup>6)</sup>。その中で possible AE と診断したものを更に、自己免疫性辺縁系脳炎 (autoimmune limbic encephalitis, 以下 ALE と略記)、急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis, 以下 ADEM と略記)、抗 NMDA 受容体抗体脳炎 (N-methyl D-aspartate receptor encephalitis,

(Received July 28, 2023; Accepted December 4, 2023; Published online in J-STAGE on March 20, 2024)

This article is available in Japanese with an abstract in English at [www.jstage.jst.go.jp/browse/clinicalneuroi](http://www.jstage.jst.go.jp/browse/clinicalneuroi).

©2024 Japanese Society of Neurology



以下 NMDARE と略記), Bickerstaff 脳幹脳炎, 橋本脳症, 自己抗体陰性の probable AE に分類した. いずれにも分類されない場合はその他の possible AE とした. それぞれのてんかん発作を急性症候性発作, 自己免疫性脳炎関連てんかん, くすぶり型の免疫介在性発作の三つに分類した<sup>37)</sup>. またくすぶり型の免疫介在性発作については既報をもとに, 入院まで数ヶ月にわたっててんかん発作や軽微な AE の症状が遷延しているものとした. 脳 MRI, 脳波検査の異常は当時の担当医の判断を採用し, CSF は細胞数  $5/\text{mm}^3$  以上, 蛋白  $50 \text{ mg/dl}$  以上, IgG index 0.7 以上を異常とした. 自己抗体は抗 NMDA 受容体抗体, 抗 leucine-rich glioma-inactivated 1 (LGI1) 抗体, 抗 CASPR2 (contactin-associated protein 2) 抗体, 抗 voltage-gated potassium channel (VGKC) 複合体抗体, 抗 MOG (myelin-oligodendrocyte glycoprotein) 抗体, 傍腫瘍性神経症候群関連抗体 (BML 社, Amphiphysin, CV2, Ma2/Ta, Ri, Yo, Hu, recoverin, SOX1, titin, zic4, GAD65, Tr), 抗 NAE (NH<sub>2</sub> terminal of alpha-enolase) 抗体, 抗 NMDA 型グルタミン酸受容体 (glutamate receptor, 以下 GluR と略記) 抗体について検討した. 予後の評価は当科入院時を起点として退院時の modified Rankin Scale (mRS) と比較し, mRS 1 以上の改善をもって予後の改善とした. すべての統計解析には EZR を使用し, *t* 検定を行った<sup>3)</sup>. いずれの統計解析においても  $p < 0.05$  を有意水準とした. なお本研究は当院臨床研究審査委員会の承認を得ている (2022 年 11 月 17 日, 承認番号 342-146).

## 結 果

全 20 症例の臨床所見と経過を Table 1 に示した. 20 例の内, 女性は 8 例 (40%) で発症年齢の中央値は 46.5 (20~78) 歳であった. 既往に悪性腫瘍を有した例は 3 例 (15%) であり, 内訳は肺小細胞癌 1 例, 肺腺癌 1 例, 前立腺癌 1 例であった. 悪性腫瘍の検索はほとんどの症例で主要な腫瘍マーカー測定と胸部部単純または造影 CT を行っていたが, PET-CT は 4 例のみに行われていた. NMDARE の 2 例では骨盤 MRI が撮影され, 腫瘍性病変はなかった. 自己免疫性疾患を有した例は関節リウマチの疑い 1 例 (5%) であり, その他の症例では SLE, Sjögren 症候群, 混合性結合組織病, Behçet 病, サルコイドーシス, 抗リン脂質抗体症候群なども示唆する所見を認めなかった. 発症から免疫治療開始までにかかった期間は中央値で 81 (1~9,135) 日であった. 診断の内訳は definite ALE 8 例 (40%), definite NMDARE 2 例 (10%), 橋本脳症 1 例 (5%), その他の possible AE 4 例 (20%), cryptogenic new-onset refractory status epilepticus (C-NORSE) 3 例 (15%), 多発性硬化症 (multiple sclerosis, 以下 MS と略記) 2 例 (10%) であった (Table 2). 自己抗体陰性の probable AE, ADEM, Bickerstaff 脳幹脳炎と診断した症例はなかった. 発作様式は急性症候性発作が 12 例 (60%), 自己免疫性脳炎関連てんかんが 4 例 (20%), くすぶり型の免疫介在性発作が 3 例 (15%), 前頭葉てんかんの合併が 1 例 (5%) であった. くすぶり型の免疫介在性発作は全例が抗 LGI1 抗体または抗 VGKC 複合体抗体が陽性であった. また焦点起始発作が 17 例 (85%), 全般起始発作が 1 例 (5%), 起始不明発作が 2 例 (10%) であった. 焦点起始発作の部位は

側頭部 8 例 (40%), 前頭部 2 例 (10%), 頭頂部 2 例 (10%), 中心部 2 例 (10%), 右または左半球 2 例 (10%), 多焦点性 1 例 (5%) であった. てんかん発作は一側の顔面や上肢から始まる焦点意識減損発作や焦点起始両側強直間代発作がほとんどであった. 一方で突然全身を震わせ意識消失する, 一見心因性非てんかん発作を疑わせるような焦点意識減損発作を頻発する definite ALE の症例も認められた. 抗てんかん薬は 16 例で初期にレベチラセタムが導入されていた. レベチラセタムは易興奮性が認められた場合に他剤に変更される場合が多かったが, 改善がみられたのは 1 例のみであった. また免疫治療で mRS の改善には至らなかった症例でも精神症状や認知機能の改善が得られた症例も存在した.

CSF, 脳 MRI 検査, 脳波, 自己抗体検査の結果の内訳を Table 3 に示す. CSF では細胞数, 蛋白, IgG index がそれぞれ 7 例 (35%) で異常を示した. それぞれの異常値の平均は細胞数  $31/\mu\text{l}$  (正常値 5 未満), 蛋白  $73.3 \text{ mg/dl}$  (正常値  $10\sim40 \text{ mg/dl}$ ), IgG index 1.06 (正常値 0.73 以下) であった. オリゴクローナルバンドは 6 例 (30%) で陽性であった. AE を示唆する脳 MRI の異常は 11 例 (55%) で認めた. AE と診断し脳 MRI で異常を認めた 8 症例の画像を Fig. 1 に示した. 脳波は 14 例 (70%) でてんかん性異常が認められ, その内 AE と診断されたものは 10 例 (50%) であった. 脳波で異常が認められなかった 6 例では免疫学的機序が疑われた根拠として CSF の異常が 5 例で最も多く, MRI の異常は 3 例, 精神症状・認知機能障害は 4 例であった. 抗神経抗体は 12 例 (60%) で陽性であり, 最も高頻度に認められたのは抗 LGI1 抗体 4 例 (20%) であった (Table 3).

次に APE<sup>2</sup> スコアの各項目について, A. 新規発症, 急速進行性の精神状態の変化または新規発症の発作性活動は全例に認められ最多であった. その他の B. 精神症状は 9 例 (45%), H. CSF 異常は 12 例 (60%), I. 脳炎を示唆する MRI 所見は 11 例 (55%) に認められた. E. FBDS は 1 例も認められなかった. また ACES スコアの項目では N. 言語の問題が 14 例 (70%) と最多であり, その他に K. 認知症状 11 例 (55%), L. 行動変化 9 例 (45%), P. 側頭葉の MRI 高信号 7 例 (35%) に認められた (Fig. 2). また APE<sup>2</sup> スコアは中央値 6 (2~11) でカットオフ値を上回ったものが 19 例 (95%) あり, そのうち抗神経抗体が陽性であったものは 11 例 (58%) であった. 一方で ACES スコアは中央値 2 (0~4) でカットオフ値を上回ったものが 15 例 (75%) あり, そのうち抗神経抗体が陽性であったものは 10 例 (67%) であった. 抗神経抗体陽性で APE<sup>2</sup> スコアが陰性であった症例は 1 例のみで抗 VGKC 複合体抗体陽性 ALE の症例であり, ACES スコアもまた陰性であった. APE<sup>2</sup> スコアは陽性であったが, ACES スコアが陰性であった症例は C-NORSE 3 例, MS 1 例であり, いずれも AE とは異なる疾患であった (Table 1). また, 本研究において抗神経抗体陽性を予測し, 感度・特異度を最大にするカットオフはそれぞれ APE<sup>2</sup> スコア 7 点 (AUC 0.57, 感度 0.88, 特異度 0.42), ACES スコア 2 点 (AUC 0.61, 感度 0.38, 特異度 0.83) であった.

更にどの臨床所見が免疫治療開始までに時間を要したかを調べるために, APE<sup>2</sup> 及び ACES スコアの各項目, 脳波所見について解析を行った. 免疫治療開始までの期間の分布は対数変換後,

Table 1 Details of clinical findings of all cases.

Case	Age	Sex	Diagnosis	Seizure type	NMDA	LGII1	CASPR2	VGKC	MOG	Paraneoplastic	NAE	Glur	Malignancy	Autoimmune disease	Cognitive function tests	APE <sup>1</sup> total score (cutoff value ≥ 4)	ACES total score (cutoff value ≥ 4)	From onset to immunotherapy (day)	Treatment	Outcome
1	78	M	Definite ALE	Acute symptomatic seizure	NA	NA	NA	NA	NA	Yo, SOX1	NA	NA	SCLC	—	NA	11 (+)	4 (+)	14	IVMP	Not improved
2	63	M	Definite ALE	Acute symptomatic seizure	NA	+	NA	NA	NA	—	NA	NA	—	—	HDS-R 6/30, MMSE 11/30, FAB 5/18	6 (+)	3 (+)	114	PSL, IVMP, IVIG	Improved
3	60	M	Definite ALE	Seizure by smoldering autoimmunity	—	+	NA	NA	NA	—	NA	NA	—	—	HDS-R 23/30	4 (+)	4 (+)	470	PSL, IVMP	Improved
4	75	M	Definite ALE	Acute symptomatic seizure	NA	+	—	NA	NA	—	NA	NA	Prostate	—	NA	6 (+)	2 (+)	60	PSL, IVMP, IVIG	Improved
5	50	F	Definite ALE	Seizure by smoldering autoimmunity	—	+	—	NA	NA	—	NA	NA	—	—	MMSE 23/30, FAB 13/18	6 (+)	2 (+)	120	PSL, IVMP, IVIG, RTX	Improved
6	62	M	Definite ALE	Seizure by smoldering autoimmunity	NA	NA	NA	+	NA	NA	NA	NA	—	—	HDS-R 22/30, MMSE 25/30	2 (-)	1 (-)	292	PSL, IVMP	Improved
7	45	F	Definite ALE	Acute symptomatic seizure	NA	NA	NA	+	NA	NA	+	+	—	RA s/o	HDS-R 23/30, MMSE 23/30	4 (+)	3 (+)	5535	IVMP, PE, TAC	Not improved
8	69	M	Definite ALE	Acute symptomatic seizure	NA	—	—	NA	NA	—	NA	NA	—	—	HDS-R 11/30, MMSE 13/30	6 (+)	4 (+)	77	IVMP	Not improved
9	20	F	Definite NMDARE	Acute symptomatic seizure	+	—	NA	NA	NA	—	NA	NA	—	—	NA	5 (+)	2 (+)	23	IVMP, IVIG, PE, RTX	Improved
10	25	F	Definite NMDARE	Acute symptomatic seizure	+	NA	NA	NA	NA	—	NA	NA	—	—	NA	7 (+)	2 (+)	8	IVMP, IVIG, PE	Improved
11	69	M	Hashimoto Encephalopathy	Autoimmune-associated epilepsy	NA	NA	NA	NA	NA	NA	—	NA	—	—	HDS-R 10/30	6 (+)	2 (+)	8481	PSL, IVMP	Not improved
12	40	M	Possible AE	Acute symptomatic seizure	NA	NA	NA	—	NA	NA	NA	NA	—	—	MMSE 26/30	6 (+)	3 (+)	50	IVMP	Not improved
13	20	M	Possible AE	Acute symptomatic seizure	—	—	—	—	—	NA	NA	+	—	—	NA	8 (+)	2 (+)	11	PSL, IVMP, IVIG, PE	Improved
14	75	F	Possible AE	Autoimmune-associated epilepsy	—	—	—	NA	NA	—	NA	+	—	—	NA	9 (+)	4 (+)	85	IVMP, IVIG, PE, RTX	Not improved
15	22	M	Possible AE	Acute symptomatic seizure	—	—	—	NA	NA	—	NA	NA	—	—	NA	4 (+)	3 (+)	53	IVMP, IVIG	Improved
16	44	F	MS	Autoimmune-associated epilepsy	—	—	—	NA	—	—	NA	NA	—	—	HDS-R 30/30, MMSE 29/30, MoCA-J 24/30	4 (+)	1 (-)	9135	PSL, IVMP, IVIG, RTX, Ofatumumab	Not improved
17	48	F	MS	Frontal lobe epilepsy	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	—	—	MoCA-J 18/30, FAB 13/18	6 (+)	2 (+)	7476	PSL, IVMP, fingolimod	Not improved
18	22	F	C-NORSE	Acute symptomatic seizure	—	—	—	NA	NA	SOX1	NA	NA	—	—	NA	8 (+)	1 (-)	3	PSL, IVMP, IVIG, PE, RTX	Improved
19	24	M	C-NORSE	Autoimmune-associated epilepsy	—	—	—	NA	—	—	NA	NA	—	—	NA	5 (+)	0 (-)	899	PSL, IVMP, IVIG, PE	Not improved
20	45	M	C-NORSE	Acute symptomatic seizure	—	—	—	NA	NA	—	NA	—	Lung adenocarcinoma	—	NA	11 (+)	1 (-)	1	PSL, IVMP, IVIG, PE	Not improved

VGKC: voltage-gated potassium channel, NMDA: N-methyl D-aspartate receptor, LGII1: leucine-rich glioma-inactivated 1, CASPR2: contactin-associated protein 2, VGKC: voltage-gated potassium channel, MOG: myelin-oligodendrocyte glycoprotein, NAE: NH<sub>2</sub> terminal of alpha-enolase, Glur: Glutamate receptor, APE<sup>1</sup>: Antibody Prevalence in Epilepsy and Encephalopathy, ACES: Antibodies Contributing to Focal Epilepsy Signs and Symptoms, ALE: autoimmune limbic encephalitis, NMDARE: NMDA receptor encephalitis, AE: autoimmune encephalitis, MS: multiple sclerosis, C-NORSE: cryptogenic new-onset refractory status epilepticus, NA: not assessed, SCLC: small-cell lung cancer, RA: rheumatoid arthritis, MMSE: Mini Mental State Examination, HDS-R: Revised Hasegawa's dementia scale, FAB: Frontal Assessment Battery, MoCA-J: Montreal Cognitive Assessment-Japanese, PSL: prednisolone, TAC: tacrolimus, IVMP: intravenous methylprednisolone, IVIG: intravenous immunoglobulin, PE: plasma exchange, RTX: rituximab.

Table 2 Characteristics of patients.

Age (years), median (range)	46.5 (20–78)
Female, n (%)	8 (40)
History of malignancy, n (%)	3 (15)
History of autoimmunity, n (%)	1 (5)
mRS on administration, median (range)	4 (2–5)
mRS on discharge, median (range)	2.5 (1–5)
Prognosis, n (%)	
Improved	10 (50)
Not improved	10 (50)
Time from onset to administration (days), median (range)	85 (5–12,578)
Time from onset to immunotherapy (days), median (range)	81 (1–9,135)
Time from onset to seizure (days), median (range)	5.5 (0–6,574)
AE, n (%)	15 (75)
Definite ALE	8 (40)
ADEM	0 (0)
Definite NMDARE	2 (10)
Definite Bickerstaff's brainstem encephalitis	0 (0)
Hashimoto encephalopathy	1 (5)
Antibody-negative but probable AE	0 (0)
Other possible AE	4 (20)
Not AE, n (%)	5 (25)
C-NORSE	3 (15)
MS	2 (10)

mRS: modified Rankin Scale, AE: autoimmune encephalitis, ALE: autoimmune limbic encephalitis, ADEM: acute disseminated encephalomyelitis, NMDARE: N-methyl D-aspartate receptor encephalitis, C-NORSE: cryptogenic new-onset refractory status epilepticus, MS: multiple sclerosis.

正規性が確認されたため (Shapiro-Wilk 検定  $P = 0.26$ ), 臨床所見の有無における免疫治療開始までの日数の比較解析には  $t$  検定を用いた。幾何平均値とともに解析結果を示す (Table 4)。APE<sup>2</sup> スコアと ACES スコアで用いられる項目については先行感染症状が無い群 ( $11.2 \pm 4.74$  日 vs  $350.8 \pm 9.84$  日,  $P < 0.005$ ), CSF 細胞数が正常である群 ( $21.1 \pm 8.2$  日 vs  $324.5 \pm 11.1$  日,  $P = 0.021$ ), 既往に悪性腫瘍が無い群 ( $9.4 \pm 8.0$  日 vs  $240.1 \pm 11.1$  日,  $P = 0.045$ ) で有意に治療開始まで時間を要した。また脳波でてんかん性異常があると判断された群は有意に治療開始まで時間を要した ( $266.9 \pm 15.3$  日 vs  $21.1 \pm 3.1$  日,  $P = 0.043$ )。また、症例全体では免疫治療までに要した時間と予後改善の有無に有意な差はなかったが、発症早期を想定して入院時の mRS 4 以下の 16 例に限定すると予後改善が得られなかった群は有意に免疫治療までに時間を要していた ( $778.1 \pm 17.8$  日 vs  $61.2 \pm 4.0$  日,  $P = 0.035$ )。この免疫治療を早く行えた群と行えなかった群で APE<sup>2</sup> スコアと ACES スコアを両方満たす

Table 3 Clinical and Laboratory data.

	n (%)	AE (%)	Not AE (%)
Pleocytosis	7 (35)	5 (25)	2 (10)
Increased CSF protein	7 (35)	6 (30)	1 (5)
Increased IgG index	7 (35)	6 (30)	1 (5)
OCB positive	6 (30)	4 (20)	2 (10)
MRI abnormality	11 (55)	8 (40)	3 (15)
EEG abnormality	14 (70)	10 (50)	4 (20)
Spike and wave	6 (30)	4 (20)	2 (10)
Spike	4 (20)	3 (15)	1 (5)
Sharp wave	3 (15)	3 (15)	0 (0)
Rhythmic slow wave*	3 (15)	2 (10)	1 (5)
Neuronal Ab positive	12 (60)	11 (55)	1 (5)
LGI1	4 (20)	4 (20)	0 (0)
VGKC	2 (10)	2 (10)	0 (0)
NMDA	2 (10)	2 (10)	0 (0)
NMDA-type GluR	3 (15)	3 (15)	0 (0)
Yo	1 (5)	1 (5)	0 (0)
SOX1	2 (10)	1 (5)	1 (5)
NAE	1 (5)	1 (5)	0 (0)

\*The rhythmic slow waves of all three cases were associated with evolution of frequency and morphology. 2 cases of AE, Hashimoto encephalopathy and possible AE, showed electrographic status epilepticus (ESE) and electroclinical status epilepticus (ECSE)<sup>25</sup>. A case of Not-AE, which is multiple sclerosis, showed electrographic seizures (ESz)<sup>25</sup>. CSF: cerebrospinal fluid, OCB: oligoclonal band, EEG: electroencephalography, LGI1: leucine-rich glioma-inactivated 1, VGKC: voltage-gated potassium channel, NMDA: N-methyl D-aspartate receptor, GluR: glutamate receptor, NAE: NH<sub>2</sub> terminal of alpha-enolase.

のはいずれも 7 例 (88%) であった。また現在 AE の免疫治療はいずれも保険適用外であり、ファーストライン治療として推奨されているステロイドパルス療法、大量ガンマグロブリン療法、血液浄化療法は全て患者の同意を得て施行した<sup>9)</sup>。セカンドライン治療として推奨されているリツキシマブが 5 例に投与されていたが<sup>9)</sup>、全ての症例で患者の同意を得た上で各症例ごとに院内倫理委員会で承認され施行した (Table 1)。

## 考 察

本研究では AE の発症早期において APE<sup>2</sup> スコアと ACES スコアがスクリーニングとして有効である可能性が示唆された。現在本邦において抗神経抗体は保険適応のないものが多く測定自体が困難なことがあり、測定しても早急に結果が得られない。そのため、早期の治療介入が予後の改善に寄与し得る AE を見落とさないために、その早期の病像を把握しスクリーニングを行うことが重要であると考え、本邦ではてんかん発作を主徴



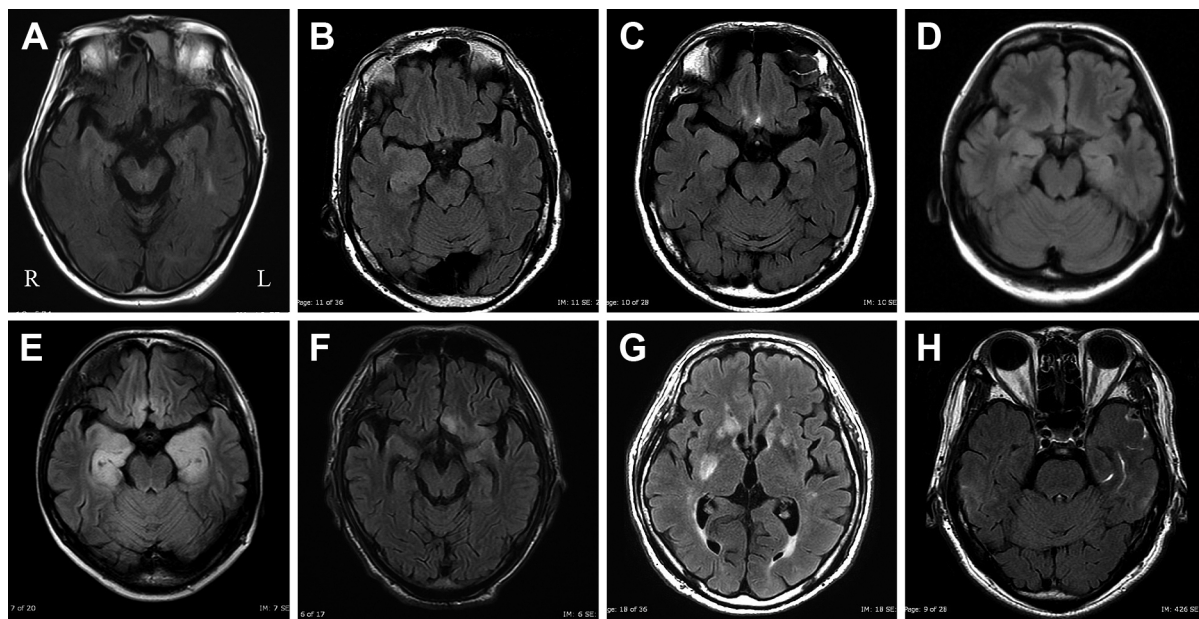


Fig. 1 Brain MRI findings.

(A–H) Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) images of AE cases with abnormal findings. The alphabets indicate the following cases: A, Case 1; B, Case 2; C, Case 3; D, Case 5; E, Case 7; F, Case 8; G, Case 11; H, Case 12. (A to E) Hyperintensities in the medial temporal lobe on one or both sides are detected on FLAIR. (F) Hyperintensities in the left medial temporal lobe and the orbitofrontal area are detected on FLAIR. (G) Scattered hyperintensities in bilateral basal ganglia and deep white matter are detected on FLAIR. (H) Hyperintensities on the brain surface and sulcus of the left temporal lobe are detected on FLAIR.

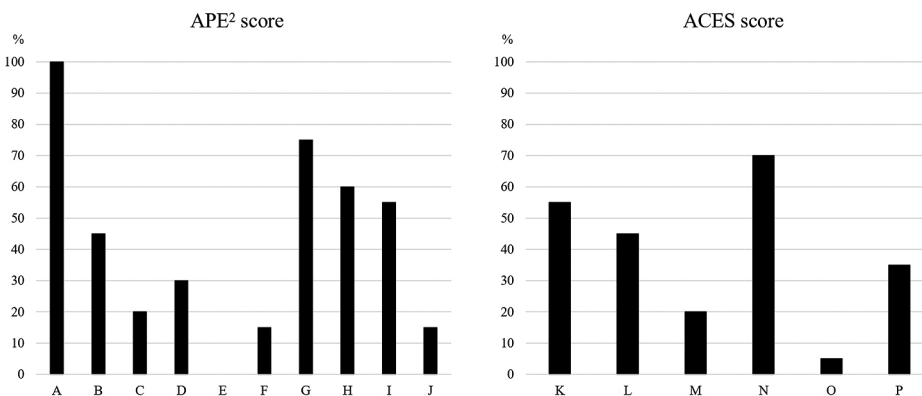


Fig. 2 APE<sup>2</sup> score and ACES score.

Histogram shows positivity of each component of the APE<sup>2</sup> score and ACES score. APE<sup>2</sup> score: A. new onset, mental status changes or new onset seizure activity; B. neuropsychiatric changes; C. autonomic dysfunction; D. preceding infections; E. faciobrachial dystonic seizures; F. facial dyskinesias; G. seizure refractory to at least two anti-seizure medications; H. CSF abnormality; I. brain MRI abnormality; J. history of cancer. ACES score: K. cognitive symptoms; L. behavioral changes; M. autonomic symptoms; N. speech problems; O. history of autoimmune disease; P. temporal MRI hyperintensities.

とした AE の早期診断の検討を坂本らが行っている<sup>10)11)</sup>。これは自己抗体検査を行う前に CSF, 脳 MRI, PET-CT, 脳波を用いてスクリーニングするというものであり、有用と考えられた。本研究では詳細に AE の症例における各スコアの項目ごとの陽性率を示し、AE 以外の自己免疫性神経疾患との判別において有用であるかを検証した。また臨床所見と治療開始までにかかった期間を解析することで、実臨床において AE の治療開始を遅

延させうる原因について考察を行った。

今回検討したてんかん発作を主徴として入院した自己免疫性神経疾患の多くは AE であったが、最終的に C-NORSE や MS と診断された症例もあった。C-NORSE と診断した症例については、厚生労働省が作成した診断基準<sup>12)</sup>と Iizuka ら、Yanagida らによって提唱された C-NORSE の特徴<sup>13)14)</sup>をそれぞれ満たし、抗てんかん薬に抵抗性が著しく、一部の症例を除いて免疫治療

Table 4 Geometric means of time to treatment initiation according to clinical findings.

	Positive	Negative	P
Female	209.1 ± 22.2	88.3 ± 10.1	0.49
Psychiatric symptoms	51.4 ± 4.1	257.2 ± 24.2	0.15
Cognitive symptoms	171.5 ± 7.44	84.4 ± 27.2	0.56
Speech problems	209.4 ± 12.8	37.2 ± 13.1	0.18
Autonomic symptoms	19.4 ± 2.84	154.1 ± 14.9	0.11
Preceding Infections	11.2 ± 4.74	350.8 ± 9.84	<0.005*
Facial dyskinesias	37.5 ± 5.0	154.1 ± 15.4	0.40
Refractory seizure	122.0 ± 20.1	132.9 ± 2.7	0.93
EEG abnormality	266.9 ± 15.3	21.1 ± 3.1	0.043*
Pleocytosis	21.1 ± 8.2	324.5 ± 11.1	0.021*
Increased CSF protein	226.0 ± 12.4	90.5 ± 15.0	0.47
Increased IgG index	57.0 ± 10.7	152.9 ± 21.6	0.50
OCB	166.2 ± 23.5	116.7 ± 14.7	0.81
MRI abnormality	287.5 ± 20.3	44.9 ± 5.3	0.12
Malignancy	9.4 ± 8.0	240.1 ± 11.1	0.045*
Good outcome (All cases)	45.3 ± 5.1	325.1 ± 24.2	0.10
Good outcome (mRS ≤ 4 on administration)	61.2 ± 4.0	778.1 ± 17.8	0.035*

Data are expressed as geometric mean ± SD (days). \*Statistically significant value. EEG: electroencephalography, CSF: cerebrospinal fluid, OCB: oligoclonal band, mRS: modified Rankin Scale.

の効果も乏しかった。シクロホスファミドが効果を示す可能性が示唆されるなど免疫介在性の病態も示唆されており<sup>13)</sup>、2016年のGrausらの診断基準における autoantibody-negative but probable AE に該当する場合もあるが<sup>6)</sup>、現時点では NSA 陽性の AE とは異なる病態であると考えられている。MS と診断された症例については 2017 年の McDonald 診断基準を満たし<sup>15)</sup>、MS としても矛盾しない白質病変を伴っていたが、経過で精神症状やてんかん発作が出現している点で MS としては非典型的であると考えられた。これらの症例における抗神経抗体の測定は限定的であり、また未知の抗体が原因の AE であった可能性は否定できない。

APE<sup>2</sup> スコアと ACES スコアの各項目は AE を疑う所見から構成されているが<sup>2)</sup>、精神症状、認知症状、行動変化といった項目の陽性率は 40~50%にとどまり、AE を想起しやすい辺縁系の症状が早期には伴わないことも多いことが示唆された。また 60%の症例で何らかの抗神経抗体が陽性であり、原因疾患のほとんどは AE であった。その中で抗 LGI1 抗体と抗 VGKC 複合体抗体が最多であり、本邦の AE 全体における NSA 検出率は抗 NMDA 受容体抗体が最多であること<sup>16)</sup>とは異なる結果になったが、これには対象患者が比較的高齢であったことが影響している可能性がある。一方で抗 VGKC 複合体抗体陽性 AE が最多であったにも関わらず、FBDS は 1 例も認められなかった。これは焦点発作や不随意運動として捉えられていた可能性や入院時

よりも前に出現していた可能性が考えられ、詳細な観察や家族への問診が重要であると考えられた。また臨床検査について、脳波では 70%の症例で異常が認められたが、CSF や脳 MRI で異常が多く検出されるとはいえず、これらの検査単体で AE の除外を行うことは困難といえる。

自己免疫性機序が示唆されるてんかんにおける NSA 陽性例の検出について、APE<sup>2</sup> スコアは感度 99%、特異度 93%、ACES スコアは感度 100%、特異度 84.9%といずれも非常に高いことが報告されている<sup>4)5)</sup>。今回の検討では原著と比較して APE<sup>2</sup> スコアは特異度が低く、ACES スコアは感度が低い結果になったが、これは免疫学的機序の関与が疑われた症例を選択していることと症例数が少ないことが影響していると考えられた。一方で自己免疫性の機序が考えられる疾患群の中においても、ACES スコアは 1 例を除いて AE を除外することなく、C-NORSE と MS を除外できていた。これは AE とその他の自己免疫性神経疾患の鑑別を早期に行うことにこれらのスコアが有効である可能性があるという点で重要と考えられる。一方で、いずれのスコアでも検出することができなかった抗 VGKC 複合体抗体陽性 ALE の症例が 1 例あり、その原因として軽度の自律神経障害が見逃されていたこと、FBDS が焦点発作と判断された可能性が考えられた。近年長時間ビデオ脳波モニタリングで観察された発作周辺期の自律神経症状と抗神経抗体の関連が報告されており<sup>17)18)</sup>、AE の見逃しを減少することに有用と考えられる。しか

し本症例は入院前に行動変化を認めた一方で、入院時の精神状態は正常であったために ACES スコアは陰性となっており、このような症例の早期検出が課題と考えられた。

今回、先行感染症状がない、CSF 細胞数が正常である、既往に悪性腫瘍がない場合に免疫治療開始が遅れてしまう傾向が認められた。Dalmau らの報告では NMDARE の 95% で CSF 細胞数増多、蛋白上昇、OCB 陽性のいずれかが認められることが報告されているが<sup>19)</sup>、一方で抗 VGKC 複合体抗体陽性脳炎などでは CSF が正常であるも多い<sup>20)</sup>。また、傍腫瘍性神経症候群として AE を発症した時点では腫瘍が発見されないことも多い<sup>21)</sup>。したがって、これらの所見がないからといって AE の診断の優先度が下がるのは望ましくない。また、脳波でてんかん性異常があると判断された群は有意に治療開始が遅れていた。これは脳波で早期に異常を認め、精神症状などのその他の AE を疑わせる所見がめだたない場合に抗てんかん薬のみで治療を行い、免疫治療が遅れたことが示唆された。今回の検討ではレベチラセタムが最も高頻度に用いられていたが、有害事象として精神症状が出現した場合は AE の症状との判別が難しくなる。一方で AE の急性症候性発作に対して Na チャネル阻害薬が比較的有効であり、特に薬物相互作用が少ないラコサミドの有用性が報告されている<sup>22)23)</sup>。また、抗てんかん薬を導入前に APE<sup>2</sup> スコアや ACES スコアで AE を多面的にスクリーニングすることが重要であり、抗てんかん薬を導入した後に精神症状が出現した際には一度被疑薬を中止して評価することも必要である。また、mRS 4 以下の中等症以下に限定すると早期の免疫治療と予後改善の関連が示唆される結果が得られ、一方で早期治療が行えず、予後が改善しなかった症例の 8 割以上でこれらのスコアが陽性であった。前向き研究で実際にスコアリングを行い、早期の免疫治療につなげることでこのような症例の予後が改善するか検討が必要である。

本研究の限界は第 1 にサンプル数が小さく後ろ向き観察研究である点である。一部の症例では初発症状から長期間を経て当院に入院しており、真に発症早期の情報を得ることができていない可能性がある。第 2 に本研究では NSA 陰性の AE の早期の検出においても APE<sup>2</sup> スコアと ACES スコアが有用である可能性が示唆されたが、本来これらのスコアは NSA 陽性の免疫学的機序を有するてんかんを検出するためのスコアである。したがって、NSA 陰性の AE の検出に有用であるかどうかはさらなる検討が必要である。第 3 に抗神経抗体の一部は検査の特異度が低いことが報告されており<sup>24)</sup>、今回検討した抗神経抗体が真に陽性かどうか免疫組織学的な検討を行う必要がある。

## 結 論

AE の早期発見には臨床経過、症状、検査所見をシステマティックに評価することが必要であり、APE<sup>2</sup> スコア、ACES スコアは発症早期の AE のスクリーニングで有用と考えられ、他の自己免疫性神経疾患との鑑別にも有用である可能性がある。

## 文 献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) Steriade C, Britton J, Dale RC, et al. Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis and autoimmune-associated epilepsy: conceptual definitions. *Epilepsia* 2020;61:1341-1351.
- 4) Dubey D, Kothapalli N, McKeon A, et al. Predictors of neural-specific autoantibodies and immunotherapy response in patients with cognitive dysfunction. *J Neuroimmunol* 2018;323:62-72.
- 5) de Bruijn MAAM, Bastiaansen AEM, Mojzisova H, et al; ACES Study Group. Antibodies contributing to focal epilepsy signs and symptoms score. *Ann Neurol* 2021;89:698-710.
- 6) Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016;15:391-404.
- 7) 中奥由里子, 眞木崇州, 金澤恭子ら. Faciobrachial dystonic seizure で初発したくすぶり型の抗 leucine-rich glioma-inactivated 1 (LG1) 抗体陽性辺縁系脳炎の 1 例. *臨床神経* 2013;53:706-711.
- 8) Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:452-458.
- 9) Abboud H, Probasco JC, Irani S, et al; Autoimmune Encephalitis Alliance Clinicians Network. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021;92:757-768.
- 10) 坂本光弘, 松本理器, 十川純平ら. 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. *臨床神経* 2018;58:609-616.
- 11) Sakamoto M, Matsumoto R, Shimotake A, et al. Diagnostic value of an algorithm for autoimmune epilepsy in a retrospective cohort. *Front Neurol* 2022;13:902157.
- 12) 佐久間啓. 難治頻回部分発作重積型急性脳炎の診断基準作成のための疫学研究. 2015 年厚生労働省作成.
- 13) Iizuka T, Kanazawa N, Kaneko J, et al. Cryptogenic NORSE: its distinctive clinical features and response to immunotherapy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017;4:e396.
- 14) Yanagida A, Kanazawa N, Kaneko J, et al. Clinically based score predicting cryptogenic NORSE at the early stage of status epilepticus. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020;7:e849.
- 15) Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018;17:162-173.
- 16) 大石真莉子, 古賀道明, 渡邊修ら. 自己免疫性脳炎の全国調査(会). 厚生省科研費新エビデンス班会議抄録集 2020.
- 17) 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.
- 18) Rocamora R, Becerra JL, Fossas P, et al. Pilomotor seizures: an autonomic semiology of limbic encephalitis? *Seizure* 2014;23:670-673.

- 19) 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.
- 20) 渡邊 修. VGKC 複合体関連脳症とその周辺疾患. *Brain Nerve* 2016;68:1011-1023.
- 21) 犬塚 貴, 林 祐一, 木村 暁夫. 某腫瘍性神経症候群 –update–. *臨床神経* 2011;51:834-837.
- 22) Husari KS, Dubey D. Autoimmune epilepsy. *Neurotherapeutics* 2019;16:685-702.
- 23) Feyissa AM, López Chiriboga AS, Britton JW. Antiepileptic drug therapy in patients with autoimmune epilepsy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017;4:e353.
- 24) Déchelotte B, Muñiz-Castrillo S, Joubert B, et al. Diagnostic yield of commercial immunodots to diagnose paraneoplastic neurologic syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020;7:e701.
- 25) Hirsch LJ, Fong MWK, Leitingner M, et al. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2021 Version. *J Clin Neurophysiol* 2021;38:1-29.

本論文の要旨は第 64 回日本神経学会学術大会（2023 年 6 月 3 日，千葉県）において発表した。

**COI**：本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業・組織や団体

○開示すべき COI 状態がある者

鈴木秀一郎，横川和樹：研究費・助成金：喫煙科学研究財団

○開示すべき COI 状態がない者

種本真将，齋藤太郎，岩原直敏，津田玲子，渡邊修，高橋幸利，米田誠，久原真

**\*Corresponding author**：久原真

札幌医科大学脳神経内科（〒 060-8556 札幌市中央区南 1 条西 16 丁目）

## Clinical characteristics of seizure-predominant autoimmune encephalitis and utility of anti-neuronal antibody scores for early treatment

Masanobu Tanemoto, M.D.<sup>1)</sup>, Syuuichirou Suzuki, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Kazuki Yokokawa, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Taro Saito, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Naotoshi Iwahara, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Reiko Tsuda, M.D.<sup>1)</sup>, Osamu Watanabe, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup>, Yukitoshi Takahashi, M.D., Ph.D.<sup>3)</sup>, Makoto Yoneda, M.D., Ph.D.<sup>4)</sup> and Shin Hisahara, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

1) Department of Neurology, Sapporo Medical University, School of Medicine

2) Department of Neurology, Kagoshima City Hospital

3) Department of Clinical Research, NHO, National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders

4) Faculty of Nursing and Social Welfare Sciences, Fukui Prefectural University

**Abstract:** We analyzed 20 patients diagnosed with autoimmune neurological diseases with seizure predominance. In these patients, we examined the usefulness of Antibody Prevalence in Epilepsy and Encephalopathy (APE<sup>2</sup>) score and Antibodies Contributing to Focal Epilepsy Signs and Symptoms (ACES) score in autoimmune encephalitis (AE) for facilitating early treatment. APE<sup>2</sup> score was positive in 19 of 20 patients. ACES score was positive in 15 of 20 patients, and 4 of 5 of the patients with negative ACES score did not have AE. Comprehensive assessment including the use of the above scores is desirable in the early stage of AE.

**Key words:** autoimmune encephalitis, epilepsy, APE<sup>2</sup> score, ACES score, antibody

Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2024;64:272-279

doi: 10.5692/clinicalneurol.cn-001911