

# 自己免疫性脳炎の診断アルゴリズム (Graus F, 2016) を用いた 当科症例の検討：有用性と問題点

研究協力者 犬塚 貴<sup>1)</sup>

共同研究者 木村暁夫<sup>1)</sup>、吉倉延亮<sup>1)</sup>、林 祐一<sup>1)</sup>

## 研究要旨

近年 Graus らが提唱した自己免疫性脳炎の診断のためのアルゴリズム<sup>1)</sup>に基づき、Possible の基準を満たした当科入院患者 63 名の臨床像を後方視的に検討した。全体の 72% が Probable 以上に該当し、38% で自己抗体を検出した。自己抗体の認識抗原の約 8 割は膜表面抗原であり、その中の約半数は NMDAR であった。入院後、全体の約 8 割に、免疫療法が施行され、約半数が治療開始約 2 年後に社会復帰が可能となった。予後に関連する因子として、若年者、早期の入院および免疫療法開始、抗 NMDAR 抗体陽性などが抽出された。このアルゴリズムの有用性として Possible を設けることで幅広く自己免疫性脳炎患者を抽出でき、抗体の結果が不明でも、Probable 以上の診断のもと、早期の免疫療法の開始とその後の予後改善につながるものがあげられた。一方問題点として、NMDR 脳炎の臨床診断基準の特異性の問題と、抗体の結果が判明しなければ診断再考となった Definite の症例が、全体の 7.9% に存在したことがあげられた。

## 研究目的

従来、自己免疫性脳炎の診断には、抗体検索と免疫療法に対する効果が、重要視されてきたが、より臨床現場で役立つ診断基準が重要と考えられ、昨年度新たに Graus らにより自己免疫性脳炎の診断アルゴリズムが提唱された。今回、このアルゴリズムの有用性と問題点を明らかにすることを目的として研究を行った。

## 研究方法

2002 年 10 月から 2016 年 10 月までの期間において Graus の診断アルゴリズムの Possible autoimmune encephalitis (AE) の基準を満たした当院入院患者 63 名の臨床像を、後方視的に検討した。

## 研究結果

Possible 63 名は、最終的に Definite 35 名 (56%)、Probable 10 名 (16%)、診断再考 18 名 (29%) に分類された。Definite 35 名は、AE, specific disease 12 名 (34%)、NMDAR 脳炎 11 名 (33%)、ADEM 7 名 (20%)、辺縁系脳炎 (抗体陰性) 4 名 (12%)、Bickerstaff 型脳幹脳炎 1 名 (3%) に分類された。抗体陽性 Definite 症例は 24 名 (38%) であり、検出された抗体の認識抗原は、83% にあたる 20 名が膜表面抗原で、残りの 4 名が細胞内抗原であった。20 名の膜表面抗原の内訳は、NMDAR 11 名、VGKC complex 4 名、AMPA 2 名、GABAB、GQ1b、未知の抗原がそれぞれ 1 名ずつであった。一方、細胞内抗原に関しては、Hu、Ma2 + Recoverin、GAD、SOX1 がそれぞれ 1 名ずつとなった。10 名

1) 岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野

の Probable 症例の中、3 名が橋本脳症の診断基準を満たした。Possible 63 名の約 6 割が男性で、年齢の中央値は 41 歳、20~30 代および 60~70 代に 2 峰性のピークをもつ年齢構成を示した。20 名 (32%) に呼吸器管理を、24 名 (38%) に ICU 管理を必要とした。腫瘍の合併を 12 名 (19%) に認め、卵巣奇形腫が 5 名と最も多く、消化器系癌 4 名、肺癌 2 名、有極細胞癌+喉頭癌が 1 名であった。頭部 MRI 異常信号病変を呈した患者は 38 名 (60%) あり、その中の 55% が辺縁系の異常信号病変であった。全体の 82% に免疫療法が施行され、発症から免疫療法が開始されるまでの日数の中央値は、全体で 8 日であった。入院日数の中央値は全体で 47 日であり definite の症例は、診断再考と比較し、有意に長い結果となった ( $P < 0.0005$ )。入院期間における modified Rankin Scale 改善度 ( $\Delta mRS$ ) が 1 以上であった患者は、全体の約 8 割で、免疫療法開始約 2 年後に社会復帰が可能となった患者は全体の約半数であった。一方 10 名が死亡し、死因は腫瘍関連死 3 名、感染症 3 名、脳炎悪化 2 名、肝不全 1 名、多臓器不全 1 名であった。Probable 以上を対象として予後に関連する因子を検討したところ、若年 ( $P < 0.1 \times 10^{-5}$ )、発症から入院 ( $P < 0.0005$ ) および免疫療法 ( $P < 0.001$ ) を開始するまでの期間の長さ、抗 NMDAR 抗体陽性 ( $P < 0.05$ )、血漿交換の施行 ( $P < 0.05$ ) が、 $\Delta mRS$  に関連する因子として抽出された。

## 考察

アルゴリズムの有用性として、①Possible により、幅広く自己免疫性脳炎患者を抽出でき、診断再考により、特異性が担保され

ること、②代表的な自己免疫性脳炎の臨床診断基準を包含することで、抗体の結果が不明でも、Probable 以上の診断が可能となり、より早期の免疫療法の開始とその後の予後改善につながるものがあげられた。一方、問題点に関しては、①NMDR 脳炎の診断基準により、一旦 Probable と診断されたが、抗体が検出されず、診断再考となった症例が 2 名存在したこと、②臨床診断基準では Probable の基準は満たさなかったが、精力的な抗体検索の結果、Definite に分類された症例が、5 名 (7.9%) 存在したことがあげられた。

## 結論

Graus らが提唱した自己免疫性脳炎の診断のためのアルゴリズムは、従来の基準に比べ、自己免疫性脳炎の早期診断と治療に役立つと考えられた。一方、probable 以上の診断に抗体の結果を必要とした症例も少数例存在し、live neuron を用いた膜表面抗原に対する自己抗体の検察や傍腫瘍性関連の細胞内抗原に対する自己抗体の検索も引き続き重要であることを認識した。

## 文献

1) Graus F., Titulaer MJ., Balu R., et al., A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurol. 15; 391-404: 2016.

## 健康危険情報

なし

## 知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし