

## 自己免疫性脳炎における病型別臨床像の検討

研究協力者 木村暁夫<sup>1)</sup>

共同研究者 吉倉延亮<sup>1)</sup>、林 祐一<sup>1)</sup>、犬塚 貴<sup>2)</sup>、下畑享良<sup>1)</sup>

### 研究要旨

Graus の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、Probable および Definite の基準を満たした当院自己免疫性脳炎入院患者 47 名を対象として病型別臨床像を比較検討した。病型別の頻度では、辺縁系脳炎が最も多く、次いで NMDAR 脳炎であった。全体の半数が、自己免疫性脳炎に関連する既知の自己抗体が陽性であり、26%の患者が腫瘍を合併した。頭部 MRI で異常信号病変を認めなかった症例が 26%あり、髄液細胞増多を認めなかった症例は 36%であった。頭部 MRI と髄液検査に異常を認めなかった症例が、11%にみられ、病型は NMDAR 脳炎と橋本脳症であった。また 3 割の症例が、髄液細胞増多を伴わず痙攣発作をきたした。一部の辺縁系脳炎（特に抗 VGKC 複合体抗体関連辺縁系脳炎）と橋本脳症では診断・治療までに時間を要した。辺縁系脳炎の長期予後は、NMDAR 脳炎と比較し有意に悪く、辺縁系脳炎と NMDAR 脳炎の主な後遺症は認知・精神機能障害であった。

### 研究目的

本研究は、1)自己免疫性脳炎の臨床像、2)診断困難な症例の特徴、3)自己免疫性脳炎の予後を、明らかにすることを目的として行った。

### 研究方法

2002 年 10 月から 2017 年 10 月までの期間において Graus の自己免疫性脳炎の診断のためのアルゴリズム<sup>1)</sup>の Definite もしくは Probable の基準を満たした当院入院患者を対象として、病型別に臨床像を比較検討した。

### 研究結果

#### 1) 自己免疫性脳炎の臨床像

診断基準を満たした症例は、Probable 11 名、Definite 36 名の合計 47 名であった。同一期間内における単純ヘルペス脳炎入院患

者数は 10 名であった。最も多い病型は辺縁系脳炎で全体の 34%を占め、その次に NMDAR 脳炎が 26%、橋本脳症を除く Probable が 23%という順であった。年齢と性別に関しては、NMDAR 脳炎は若年女性が多く、辺縁系脳炎は高齢者（中央値：63 歳）、男性（75%）に多い結果となった。全例で自己免疫性脳炎に関連する抗体検索を行い、全体の 50%で抗体を検出した。病型別では NMDAR 脳炎が 100%、辺縁系脳炎が 69%の患者で抗体が陽性となった。また辺縁系脳炎で抗体陽性となった患者の半数が、抗 VGKC 複合体抗体陽性であり、残りの患者は、抗 AMPAR 抗体、抗 GABA<sub>B</sub>R 抗体、抗 Hu 抗体、抗 Ma2 抗体が陽性であった。全体の 26%の患者が腫瘍を合併し、NMDAR 脳炎では半数に卵巣奇形種の合併を認め、辺縁系脳炎と Probable では、それぞれ 25%に固形癌を合併した。

1) 岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野，2) 岐阜市民病院神経内科

## 2) 診断困難な症例の特徴

頭部MRIで異常信号病変を認めなかった症例は全体の26%で、髄液細胞増多を認めなかった症例は全体の36%であった。両者ともに異常を認めなかった症例は、全体の11%であり、その臨床病型はNMDAR脳炎が2例、橋本脳症が3例であった。初期診断において、てんかんと鑑別が問題となる髄液細胞増多を伴わず痙攣発作をきたした症例が、全体の30%存在した。辺縁系脳炎と橋本脳症では発症から入院までの日数{辺縁系脳炎:9.5日(中央値)、橋本脳症:30日}および免疫療法開始までの日数{辺縁系脳炎:17日(中央値)、橋本脳症:48日}が、長くなる傾向を認めた。発症から免疫療法開始までに100日以上を要した症例は、辺縁系脳炎が3例、橋本脳症が1例であった。この辺縁系脳炎の3例は、全て抗VGKC複合体抗体関連辺縁系脳炎であった。

## 3) 自己免疫性脳炎の予後

NMDAR脳炎は、入院中に呼吸器管理を必要とする症例(67%)が最も多く、入院日数も長い傾向(中央値:97日)となった。一方、長期予後に関しては、最終観察時のmodified Rankin Scale (mRS)が、3以上の患者がしめる割合が、辺縁系脳炎では、NMDAR脳炎と比較し、有意に多い結果となった(辺縁系脳炎56%, NMDAR脳炎8%,  $P<0.005$ )。また死亡例は9例あり、この中の6例(67%)が辺縁系脳炎であった。最終観察時の後遺症として最も多いのが、認知・精神機能障害で全体の59%を占めた。経時的に認知機能検査を行った5例の患者(辺縁系脳炎2例、NMDAR脳炎3例)では、全例で改善を認めたが、改善のレベルに個人差がみられた。NMDAR脳炎の認知機

能障害につき検討したところ、言語理解は比較的保たれるが、作動記憶が悪い結果となり、算数や数唱が苦手であることが明らかとなった。

## 考察

今回、最も多い病型が辺縁系脳炎であった理由として、現在本邦において測定困難な、抗VGKC複合体抗体以外の辺縁系脳炎関連抗体の陽性例や、既知の抗体は陰性であるが、両側性辺縁系異常信号病変をきたした症例が含まれていることが、理由として考えられた。辺縁系脳炎の長期予後が悪い理由として、高齢者や担癌患者が多いこと、特に抗VGKC複合体抗体関連辺縁系脳炎では、発症から診断・治療開始までに時間を要することが原因として考えられた。

## 結論

Grausの自己免疫性脳炎の診断のためのアルゴリズムに基づき、病型別に臨床および検査所見につき比較検討した。それぞれの病型毎に、その臨床像や予後が異なることを明らかにした。

## 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