

エビデンスに基づいた神経免疫疾患の早期診断基準・重症度分類・ 治療アルゴリズムの確立に関する研究班 自己免疫性脳炎の全国調査(2次調査結果)

班員: 神田 隆¹⁾, 渡邊 修²⁾, 栗山長門³⁾, 中村 幸志⁴⁾, 中村好一⁵⁾

研究協力者: 米田 誠⁶⁾, 木村 暁夫⁷⁾

共同研究者: 大石真莉子¹⁾, 古賀道明¹⁾, 田中恵子⁸⁾

研究要旨

本邦における自己免疫性脳炎・脳症の実態把握のために全国疫学調査中を実施した。本調査は一次調査と二次調査とから成り、一次調査では全国 4850 施設に調査票を送付し、回答を 2377 施設から頂いた(回収率 49.2%)。そのうち 277 施設から計 878 症例(男性 364 人, 女性 514 人)の報告があった。二次調査では、878 症例について臨床像に関し質問票を送付し、198 施設より 584 症例の返答があった。本調査の目的のひとつは難病指定への寄与であり、患者数、現行の治療とその効果、診断基準策定などのプロセスを完遂することで、この目的がより円滑に達成できるものと思われる。

-
- 1) 山口大学神経内科
 - 2) 鹿児島市立病院神経内科
 - 3) 京都府立医科大学地域保健医療疫学
 - 4) 北海道大学公衆衛生学
 - 5) 自治医科大学公衆衛生学
 - 6) 福井県立大学看護福祉学部
 - 7) 岐阜大学神経内科老年学
 - 8) 新潟大学脳研究所細胞神経生物学分野

研究目的

自己免疫性脳炎について様々な自己抗体が近年明らかとなり、その病態が解明されつつある。しかし、本邦での患者数や実際に行われている治療法などは明らかにされていない。本研究の目的は、自己免疫性脳炎・脳症の本邦での実態把握と、同データに基づく診断基準と標準的治療法の確立に向けた環境整備である。

研究方法

・ 一次調査: 「自己免疫機序が考えられる脳炎・脳症」を対象疾患とした全国一次調査を郵送で行った。主要な調査対象としては NMDAR 脳炎, VGKC 脳炎, 橋本脳症の3疾患を想定しているが、本一次調査では、幅広い患者を拾い上げる意味で(1)感染症が否定されている, (2)確立された自己抗体(抗 NADAR 抗体, 抗 VGKC 抗体, 抗 NAE 抗体)が検出されている, または, 免疫治療が奏功する)の2条件を満たしたものを対象として各施設が 2013 年 10 月 1 日から 2016 年 9 月末までの3年間に経験した症例数を報告していただいた。なお、すでに全国調査が終了して難病指定を受けているピッカーstaff脳幹脳炎, 同じく難病指定を受けているループス脳炎の2疾患に関しては、今回の一次調査の対象外である旨明記した。一次調査対象施設として、自己免疫性脳炎・脳症患者を診る機会があると考えられる「神経内科」, 「脳神経外

科」,「精神科」,「内科」,「小児科」の5科のいずれかを標榜する全医療機関のうち,「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第2版」(厚生労働省難治性疾患克服研究事業:特定疾患の疫学に関する研究班)に基づき,層化無作為抽出法(層は8つ)により全国から抽出した4850施設に1次調査票を送付した(抽出率約20%)。

・**二次調査:**上記の一次調査票に症例ありと返答のあった277施設,計878症例の医療機関に対して二次調査票を送付した。二次調査では,『グルタミン酸受容体関連抗体陽性脳炎(NMDAR脳炎)』,『VGKC複合体抗体陽性脳炎』,『橋本脳症またはそのほかの免疫治療が奏功した非感染性脳炎』に関して3種類の調査票を用いた。

・**倫理面への配慮:**二次調査の開始に先立ち,山口大学医学部附属病院医薬品等治験・臨床研究等審査委員会の承認を得た。

研究結果

198施設より584症例の返答があった(施設回収率71.8%、症例回収率66.5%)。疾患の内訳ではNMDAR脳炎(CBA法)が最も多く(280症例、47.9%)、VGKC複合体抗体陽性脳炎は63症例(10.8%)であった。一方で,自己抗体未同定で免疫治療が奏功した症例も213症例(36.4%)を占めた。

【NMDAR脳炎(CBA法)】

症例の内訳は男性72症例(25.7%)、女性208症例(74.3%)であり,平均年齢28.0歳であった。腫瘍合併は42%であり,卵巣奇形種が最多であった。臨床症状では,前駆症状を呈した症例は61.4%であり,意識障害は93%を占めた。感情障害・幻覚・記憶力障害はいずれも80%以上の症例でみられていた。不随意運動がみられた症例は61.7%であった。呼吸器障害は50%の症例で出現していた。

MRIは107症例(38.2%)で何らかの画像的異常がみられ,脳波検査では236症例(84.2%)で異常(徐波,てんかん波など)がみられていた。

脳SPECT検査については,SPECTを実施していた症例が全体の21%にとどまり,SPECT検査が実施された症例のうち,73.7%で何らかの異常がみられていた。

治療についてはファーストライン治療で,92.3%の症例でmPSLパルスが施行され,IVIg療法は6.2%で施行されていた。ファーストライン治療効果が不良あるいは一部奏功であった症例に対して施行されたセカンドラインの治療ではIVIgが47.0%に施行されており,血液浄化療法は32.3%を占めた。mPSLあるいはステロイド内服療法を施行された症例は13.7%を占めた。

重症度評価として,modified Rankin Scale(mRS)を施行したが,症状の極期のmRSの平均は4.7であり,退院時まで1.8まで回復していた。初期治療を導入した医療機関での入院期間は平均3.7ヶ月であった。入院時の重症度は高いが,免疫治療により重症度の改善がみられていた。NMDAR脳炎の免疫治療として,mPSLパルスに加えIVIgも効果が期待できる可能性がある。

考察

本調査により,患者数,現行の治療とその効果,診断基準策定などのプロセスを完遂することで,目的がより円滑に達成できるものと思われる。

結論

解析結果をもとにNMDAR脳炎とVGKC脳炎,橋本脳症に関して診断基準と重症度分類,標準的治療を検討する予定である。

引用文献

なし

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