

神経免疫疾患のエビデンスによる診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証に関する研究班 自己免疫性脳炎の全国調査:2 次調査結果(第 2 報)

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施設より返答があった(回収率71.8%)。疾患の内訳ではNMDAR脳炎(CBA法での抗体測定結果に基づく)が最も多く(280症例,47.9%),VGKC複合体抗体関連脳症は63症例(10.8%)であった。

NMDAR脳炎の平均年齢は28歳で,男女比は約1:3であった。VGKC複合体抗体関連脳症では,発症時年齢は平均年齢53歳で男女比は約6:4であった。VGKC複合体抗体関連脳症例の中で,LGI1抗体が32%で,Caspr2抗体が3%で検出されていた。

以下にNMDAR脳炎、VGKC複合体抗体関連脳症の結果をそれぞれ示す。NMDAR脳炎では脳波異常が85%で,脳MRIでの異常は40%の症例でみられた(VGKC複合体抗体関連脳症ではそれぞれ72%,90%)。ピーク時の平均mRSは4.7で,退院時までに1.8まで回復していた(同3.4,1.3)。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(同2.0ヶ

月)。

いずれの脳症でも,初期治療として大部分の症例に対しmPSLパルス療法が施行され,回復不十分の場合にIVIgや血漿浄化療法が追加されていた。

考察

本邦での自己免疫性脳炎ではNMDAR脳炎が最多であるが,自己抗体未同定の症例も多数存在する。本邦でのVGKC複合体抗体陽性脳症は既報告と同様に中年の男性に多くみられた。一方で,海外の報告では4~6割程度とされる脳MRIでの異常が9割の症例でみられたことが特徴的であった。NMDAR脳炎に比べVGKC複合体抗体陽性脳症は入院時に軽症で,入院期間もより短い傾向にあることが明らかとなった。NMDAR脳炎とVGKC複合体抗体関連脳症はいずれも免疫治療によりmRS1程度の良好な転帰となる可能性が高く,積極的な免疫治療を行う必要がある。

結論

自己免疫性脳炎の全国調査から,NMDAR脳炎に比べVGKC複合体抗体陽性脳症は入院時に軽症で,入院期間もより短い傾向にあることが明らかとなった。NMDAR脳炎とVGKC複合体抗体関連脳症はいずれも積極的な免疫治療により良好な転帰となる可能性が高い。

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