

## 小児の抗NMDA受容体脳炎におけるprobable診断基準の妥当性に関する研究

研究分担者 佐久間 啓

公益財団法人東京都医学総合研究所 脳・神経科学研究分野 プロジェクトリーダー

### 研究要旨

抗NMDA受容体脳炎（以下抗NMDAR脳炎）の確定診断には抗NMDAR抗体の証明が必要であるが、同抗体の測定にはcell-based assayという特殊な技術が必要であるため時間を要し、これが診断と治療開始の遅れにつながっている。この問題を解決するために成人の抗NMDAR脳炎のprobable診断基準が提唱された。この基準を用いると臨床症状と一般的な検査所見のみで診断可能であることから広く用いられているが、小児にも適用できるかどうかは明らかでない。そこで東京都医学総合研究所に抗体測定依頼を受けた137例を対象として小児例における同診断基準の妥当性を検証した。診断基準を満たした41例中抗体陽性は13例だったのに対し、診断基準を満たさなかった96例中抗体陽性は3例のみだった。診断基準の感度は81.2%、特異度は76.9%であり、陽性的中率は31.7%と低かった。ただし診断基準を満たすにもかかわらず抗体陰性であった症例の多くは自己免疫性脳炎またはその類縁疾患であった。従って抗NMDAR脳炎のprobable診断基準は小児に対しても適用可能であり、基準を満たせば免疫調整療法を開始するのは妥当であるが、引き続き他の疾患の鑑別を進める必要があると考えられた。

### A. 研究目的

抗NMDA受容体（NMDAR）脳炎は、卵巣奇形腫に伴う若年女性に好発する農園として報告されたが、現在では抗NMDAR脳炎患者の3分の1以上が18歳未満であると報告されており、本脳炎は従来考えられていたよりも小児に多く見られることが示唆されている。

2016年に自己免疫性脳炎の臨床診断基準が提唱され、probableとdefiniteの診断基準が盛り込まれた。抗NMDAR脳炎のprobableの診断には、異常行動または認知機能障害、言語機能障害、けいれん、運動異常症・ジスキネジア・異常姿勢、意識レベルの低下、自律神経障害または中枢性換気機能低下という6つの主要な症状群のうち少なくとも4つが急速に発症（3カ月未満）することが必要とされている。これらの診断基準は抗NMDAR脳炎に対する早期免疫調節療法を可能にし、成人では感度かつ特異度ともに良好であると報告されている。しかし、成人と小児では抗NMDAR脳炎の臨床像は大きく異なることから、この診断基準が小児患者にもそのまま適用できるかどうかは明らかでない。そこで、日本人小児患者を対象に、抗NMDAR脳炎のprobable臨床診断基準の妥当性を検討した。

### B. 研究方法

2015年1月1日から2019年3月31日までに東京都医学総合研究所で脳脊髄液中のNMDAR抗体を解析した様々な神経障害を有する小児の臨床情報を後方視的に検討した。各主治医が記載した臨床情報フォームを元に、抗NMDAR脳炎のprobable診断基準を満たすかどうかを判断した。18歳以上または解析時に発症後90日以上経過した症例は除外した。抗NMDAR抗体はAutoimmune Encephalitis Mosaic 1（Euroimmun, Lübeck, Germany）を用いて間接免疫蛍光法により測定した。本研究は東京都医学総合研究所の倫理審査委員会の承認を得ている（#18-3）。また、患者またはその保護者からインフォームドコンセントを得た。

### C. 研究結果

本試験に230名の患者が登録された。このうち1名は18歳以上、52人は発症から90日以内に試料が採取されなかった、26人はアンケートに回答がなかったため除外された。NMDAR抗体を解析しなかった14名も除外された。最終的に137名の患者を解析の対象とした。

137名中41名がprobable診断基準を満たし、このうち13名がNMDAR抗体陽性、28名が陰性であった。診断基準を満たさなかった96名のうち、3名はNMDAR抗体が陽性であったが、残りの93名は陰

性であった。本研究における診断基準の感度は81.2% (95% CI; 54.4-96.0%)、特異度は76.9% (95% CI; 68.3-84.0%)であった。陽性適中率 (PPV) は31.7% (95% CI; 18.1-48.1%)、陰性適中率 (NPV) は96.9% (95% CI; 91.1-99.4%)であった。真陽性群と比較して偽陽性群では男性が女性よりも多かった (男性:女性、真陽性群4:9 vs 偽陽性群19:9,  $p = 0.0425$ )。0-12歳の群と比較して、13-18歳の群は高いPPVを示した (23.3% (95% CI; 9.9-42.3%) vs 54.5% (95% CI; 23.4-83.3%))。偽陽性群の患者の大半は自己免疫性神経疾患と診断された (24/28, 85.7%)。

#### D. 考察

本研究でPPVが低かった理由として、使用した対照群が異なることが考えられる。以前報告された小児における検討では急性散在性脳脊髄炎と感染性脳炎を比較対象としていたが、我々のコホートでは幅広い神経疾患の症例から構成されている。また、本コホートでは偽陽性群に probable antibody negative の自己免疫性脳炎が最も多く含まれていたが、先行報告では比較群に含まれていなかったためPPVに差が生じたものと思われた。したがって臨床診断基準を満たす場合でも、他の自己免疫性脳炎に注目して鑑別診断を継続する必要がある。

#### E. 結論

抗NMDAR脳炎の probable 診断基準は、陽性例において免疫調節療法の開始を決定する上で信頼できるものである。

#### F. 健康危険情報

特記事項なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Nosadini M, Eyre M, Sakuma H, Dalmau J, Dale RC, \*Lim M, et al. Use and Safety of Immunotherapeutic Management of N-Methyl-d-Aspartate Receptor Antibody Encephalitis: A Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2021;78:1333-1344.
- 2) Nosadini M, Thomas T, Sakuma H, Dalmau J, Lim M, \*Dale RC, et al. International Consensus Recommendations for the Treatment of Pediatric NMDAR Antibody Encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;8:e1052.
- 3) \*Nishida H, Kohyama K, Kumada S, Takanashi JI, Okumura A, Horino A, Moriyama K, Sakuma H. Evaluation of the

Diagnostic Criteria for Anti-NMDA Receptor Encephalitis in Japanese Children. *Neurology.* 2021;96:e2070-e2077.

- 4) Horino A, \*Kuki I, Inoue T, Kawawaki H, Shiomi M, \*Sakuma H, et al. Intrathecal dexamethasone therapy for febrile infection-related epilepsy syndrome. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021;8:645-655.
  - 5) \*Yamanaka G, Takamatsu T, Sakuma H, Yoshimoto T, Kato M, Kawashima H, et al. Interleukin-1 $\beta$  in peripheral monocytes is associated with seizure frequency in pediatric drug-resistant epilepsy. *J Neuroimmunol.* 2021;352:577475.
  - 6) Mizuguchi M, Ichiyama T, Imataka G, Okumura A, Goto T, Sakuma H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute encephalopathy in childhood. *Brain Dev.* 2021;43:2-31.
2. 学会発表
- 1) 佐久間啓. 脳発達とてんかんにおけるミクログリアの役割. 第54回日本てんかん学会学術集会. 2021.9.23~25. Hybrid (名古屋)
  - 2) 佐久間啓. Pediatric anti-NMDA Receptor Encephalitis: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. 第54回日本てんかん学会学術集会. 2021.9.23~25 (9.24). Hybrid (名古屋)
  - 3) 佐久間啓. 指定難病・小児慢性特定疾患としての稀少てんかん. シンポジウム「てんかんの希少難病」. 第54回日本てんかん学会学術集会. 2021.9.23~25 (9.24). Hybrid (名古屋)
  - 4) Sakuma H. Pathogenesis of New-Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) and Febrile Infection Related Epilepsy Syndrome (FIRES). 13th Asian and Oceanian Epilepsy Congress. 2021.6.10-13 (6.11), Virtual.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
特記事項なし