

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証
分担研究報告書

（課題名）「自己免疫介在性脳炎・脳症」（抗 NMDA 受容体脳炎・抗 LGII 脳炎）の
診断基準・重症度分類および診療ガイドライン策定に向けた全国疫学調査

| | | |
|-------|-------|---|
| 研究分担者 | 河内 泉 | 新潟大学大学院医歯学総合研究科医学教育センター・准教授 新潟大学医歯学総合病院脳神経内科 |
| 共同研究者 | 佐藤泰憲 | 慶應義塾大学病院臨床研究推進センター |
| 共同研究者 | 神田 隆 | 山口大学大学院医学系研究科神経内科学 |
| 共同研究者 | 飯塚高浩 | 北里大学医学部脳神経内科 |
| 共同研究者 | 木村暁夫 | 岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野 |
| 共同研究者 | 佐久間啓 | 東京都医学総合研究所 脳・神経科学研究分野 |
| 共同研究者 | 佐治越爾 | 新潟大学医歯学総合病院脳神経内科学 |
| 共同研究者 | 大石真莉子 | 山口大学大学院医学系研究科神経内科学 |
| 共同研究者 | 中島章博 | 新潟大学医歯学総合病院脳神経内科学 |
| 共同研究者 | 松井 真 | 金沢医科大学医学部神経内科学 |
| 共同研究者 | 高橋幸利 | 独立行政法人国立病院機構 静岡・てんかん神経医療センター臨床研究部 |

研究要旨

自己免疫介在性脳炎・脳症 (autoimmune encephalitis; AE) は、急性もしくは亜急性に、自己免疫学的機序に関連し、発症する脳炎・脳症の総称である。精神・行動異常もしくは認知機能障害、言語促迫、言語障害、けいれん発作、運動異常、意識レベルの低下、自律神経障害もしくは中枢性低換気などの臨床症状を呈する。近年、*N*-methyl-*D*-aspartate (NMDA) 受容体抗体、leucine-rich, glioma inactivated protein 1 (LGII) 抗体をはじめとした新たな神経抗体が続々と発見され、急速に疾患概念が形成されている疾患である。本研究では、AEのうち、本邦で頻度の多い二大疾患 ①抗 NMDA 受容体脳炎、②抗 LGII 脳炎に焦点を当て、診断基準を作成し、全国疫学調査を行った。一次調査の結果、推計粗有病率と推計粗罹患率を推定した。今後、二次調査を進め、本邦における臨床的特徴、検査所見、治療反応、機能および生命予後を明らかにし、標準的な診療が提供できる体制を構築・確立する。

A. 研究目的

自己免疫介在性脳炎・脳症 (autoimmune encephalitis; AE) は、急性もしくは亜急性に、自己免疫学的機序に関連し、発症する脳炎・脳症の総称である。精神・行動異常もしくは認知機能障害、言語促迫、言語障害、けいれん発作、運動異常、意識レベルの低下、自律神経障害もしくは中枢性低換気などの臨床症状を呈する。近年、*N*-methyl-*D*-aspartate (NMDA) 受容体抗体、leucine-rich, glioma inactivated protein 1 (LGII) 抗体をはじめとした新たな神経抗体が続々と発見され、急速に疾患概念が形成されている疾患である^{1,2}。本研究では、AEのうち、本邦で頻度の多い二大疾患 ①抗 NMDA 受容体脳炎、②抗 LGII 脳炎に焦点を当て、全国疫学調査を行い、診断基準・重症度分類、診療ガイドライン策定

を推進することを目的とした。

B. 研究方法

系統的に、過去に行われた全国疫学調査・施設調査等の疫学調査を総括し、国際的動向を踏まえた上で、抗 NMDA 受容体脳炎と抗 LGII 脳炎の診断基準と重症度分類を作成する。さらに両疾患の全国患者数及び重症度分類における軽症者の割合を明らかにする目的で、「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3版」に基づき全国疫学調査を行う。一次調査は、日本神経学会専門医、日本神経小児学会専門医、日本総合病院精神医学会評議員が勤務する施設および全国医学部付属病院精神科施設に送付し、2021年4月1日から2022年3月31日の間に診療した患者数（総数、男女別数、新規患者

数)を調査した。二次調査は、一次調査で患者ありと回答した施設に調査票を送付した。対象施設を病院の規模や診療科で層別にし、層ごとに抽出率を変えて患者数及び標準誤差を推定し、層別推計患者数を合計して全体の患者数及びその95%信頼区間を推定した。

(倫理面への配慮)

本研究は新潟大学医学部倫理委員会の審査・承認を得ている。研究の対象となる個人の人権擁護のため、オプトアウトにより拒否の機会を保障し、厳重な個人情報管理を行っている。

C. 研究結果

近年、AEには国際診断アプローチ³と国際診療ガイドライン⁴が、小児の抗NMDA受容体脳炎には国際治療ガイドライン⁵が提案されている。これら国際診断・診療推奨を総括した上で、抗NMDA受容体脳炎と抗LGI1脳炎の診断基準と重症度分類を作成した。

抗NMDA受容体脳炎と抗LGI1脳炎を対象とした2022年度全国疫学調査(一次調査)(のべ2,791施設に送付)を行った。のべ1,311施設から回答を得た(回収率: 47.0%)。重複や施設名の無記載などを除外したところ、患者数は、抗NMDA受容体脳炎 312人(うち新規 107人、抗LGI1脳炎 97人(うち新規 37人)であった。推計患者数は、抗NMDA受容体脳炎 603人(527-679人: 95%信頼区間: 以下同じ)、うち新規 212人(175-249人)、抗LGI1脳炎 186人(153-219人)、うち新規 71人(52-90人)と推定された。推計粗有病率は、人口10万人あたり、抗NMDA受容体脳炎 0.48人(0.42-0.54人)、抗LGI1脳炎 0.15人(0.12-0.17人)と推定された。推計粗罹患率は、人口10万人あたり、抗NMDA受容体脳炎 0.17人(0.14-0.20人)、抗LGI1脳炎 0.056人(0.041-0.071人)と推定された。

D. 考察

全国疫学調査(一次調査)で推計粗有病率と推計粗罹患率を推定した。さらに、二次調査を進め、本邦における臨床の特徴、検査所見、治療反応、機能および生命予後を明らかにする。今後、

得られた結果を元に、診断基準と重症度分類の妥当性を解析する。両疾患の診療ガイドライン作成し、標準的な診療が提供できる体制を構築・確立する。

E. 結論

全国疫学調査(一次調査)を行い、本邦における抗NMDA受容体脳炎と抗LGI1脳炎の推計粗有病率と推計粗罹患率を推定した。

(文献)

1. Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. *The New England journal of medicine* 2018;378:840-851.
2. Kawachi I. Autoimmunity to glutamate receptor channels. *Neurology and Clinical Neuroscience*. Early View: 1-8. 2022. <https://doi.org/10.1111/ncn3.12650>
3. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet neurology* 2016;15:391-404.
4. Abboud H, Probasco JC, Irani S, et al. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2021.
5. Nosadini M, Thomas T, Eyre M, et al. International Consensus Recommendations for the Treatment of Pediatric NMDAR Antibody Encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021;8.

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Izumi Kawachi. Autoimmunity to glutamate receptor channels. *Neurology and Clinical Neuroscience*. Early View: 1-8. 2022. <https://doi.org/10.1111/ncn3.12650>

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

なし