

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者の QOL 向上に資する研究
分担研究報告書

（課題名#1）「自己免疫介在性脳炎・脳症」（NMDA 受容体抗体脳炎・LGI1 抗体脳炎）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：
NMDA 受容体抗体脳炎に関する一次調査及び二次調査結果

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	慶應義塾大学医学部生物統計学教室
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学
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	中嶋秀人	日本大学医学部神経内科学
共同研究者	佐治越爾	新潟大学脳研究所・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臨床神経学
共同研究者	渡邊修	鹿児島市立病院脳神経内科
共同研究者	中島章博	新潟大学脳研究所脳神経内科学
共同研究者	神田 隆	山口大学大学院医学系研究科臨床神経学
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、自己免疫学的背景を基盤に発症する脳炎・脳症である。急性もしくは亜急性に、精神障害、行動異常、認知機能障害、言語障害、けいれん発作、運動異常、意識レベル低下、中枢性低換気などの臨床症状を呈する。発作が重篤な例や再発を繰り返す症例が存在する。近年、N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体抗体、leucine-rich, glioma inactivated protein 1 (LGI1) 抗体などの新たな神経抗体が続々と発見されてきた。本研究では、AE のうち、本邦で頻度の多い二大疾患 ①NMDA 受容体抗体脳炎、②LGI1 抗体脳炎に注目し、その診断基準を作成し、全国疫学調査を実施した。診断基準は日本神経学会により承認された。NMDA 受容体抗体脳炎に関する全国疫学調査一次調査の結果、推計粗有病率と推計粗罹患率を推定した。二次調査の結果、NMDA 受容体抗体脳炎の臨床的特徴、検査所見、治療反応、機能予後を明らかにした。さらに今後、LGI1 抗体脳炎に関する解析を進める。両疾患の標準的な診療が提供できる体制を国内で構築・確立する。

A. 研究目的

自己免疫介在性脳炎・脳症（autoimmune encephalitis; AE）は、自己免疫学的背景を基盤に発症する脳炎・脳症である。急性もしくは亜急性に、精神障害、行動異常、認知機能障害、言語障害、けいれん発作、運動異常、意識レベル低下、中枢性低換気などの臨床症状を呈する。発作が重篤な例や再発を繰り返す症例が存在する。近年、N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体抗体、leucine-rich, glioma inactivated protein 1 (LGI1) 抗体など、病態機序に関連する神経抗体が多く発見されている^{1,2}。本研究では、AE のうち、本邦で頻度の多い二大疾患 ①NMDA 受容

体抗体脳炎、②LGI1 抗体脳炎に注目し、診断基準・重症度分類を策定した上で、全国疫学調査を行い、本邦におけるその臨床的特徴を明らかにすることを目的とした。本年度は、NMDA 受容体抗体脳炎に関する一次調査及び二次調査結果を解析した。

B. 研究方法

本邦で過去に実施された全国疫学調査・施設調査等の疫学調査を総括した。さらに国際的動向を踏まえた上、NMDA 受容体抗体脳炎と LGI1 抗体脳炎の診断基準と重症度分類を作成し、日本神経学会に承認を諮る。

NMDA受容体抗体脳炎とLGI1抗体脳炎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、全国疫学調査を行った。一次調査は、日本神経学会と日本神経小児学会の専門医、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た。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、臨床調査票を送付した。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。

本年度はNMDA受容体抗体脳炎に焦点を当て、一次調査と二次調査を解析する。

（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

近年の国際診断アプローチ³と国際診療ガイドライン⁴に則り、NMDA受容体抗体脳炎とLGI1抗体脳炎の診断基準と重症度分類を策定し、日本神経学会による承認を得た。

NMDA受容体抗体脳炎とLGI1抗体脳炎を対象とし、2022年度全国疫学調査（一次調査）（のべ2,791施設へ送付）を実施した。のべ1,311施設（回収率 47.0%）から回答を得た。重複や施設名の無記載を除外した。

NMDA受容体抗体脳炎に関する一次調査ではNMDA受容体抗体脳炎 312人（うち新規 107人）が集積された。推計患者数は、603人（527-679人：95%信頼区間：以下同じ）、うち新規 212人（175-249人）と推定された。推計粗有病率は、人口10万人あたり、NMDA受容体脳炎 0.48人（0.42-0.54人）と推定された。推計粗罹患率は、人口10万人あたり、NMDA受容体抗体脳炎 0.17人（0.14-0.20人）と推定された。診療科別では、NMDA受容体抗体脳炎では、脳神経内科71%、小児科21%、精神科5%が主要な診療科であった。

NMDA受容体抗体脳炎に関する二次調査では以下を明らかにした。①好発年齢と腫瘍合併に男女差がある。②41%に腫瘍を併発する（卵巣奇形腫が最多）。③再発は腫瘍非併発例に多い。④The modified Rankin Scale 3以上は95%（発作時）である。⑤1st line治療ではグルココルチコイド

(GC) 薬単剤に比較し、GC薬に血漿浄化療法もしくは大量ガンマグロブリン療法を併用した群で社会復帰までの期間が短い。⑥2nd line治療群は、1st line治療単独群に比較して、再発を抑止する。

D. 考察

NMDA受容体抗体脳炎の全国疫学調査（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、本邦における臨床的特徴、検査所見、治療反応、機能予後を明らかにした。今後、NMDA受容体抗体脳炎の診療ガイドライン策定し、国内に標準的な診療が提供できる体制を構築・確立する。さらにLGI1抗体脳炎の全国疫学調査（一次調査及び二次調査）の解析を進める。

E. 結論

NMDA受容体抗体脳炎に関する全国疫学調査（一次調査と二次調査）を実施し、本邦におけるNMDA受容体抗体脳炎の推計粗有病率と推計粗罹患率、並びに臨床的特徴を抽出した。

(参考文献)

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 2022.
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;92:757-768.

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 河内泉. 自己免疫性脳炎・脳症の治療. 下畑享良編集. 自己免疫性脳炎・関連疾患ハンドブック. 29-42頁. 2023年5月1日発行. 金芳堂. 京都.
- 2) 河内泉. 悪性腫瘍の遠隔効果による神経障害. 福井次矢・高木誠・小室一成総編集. 今日の治療指針 2024年版—私はこう治療し

ている. 1016-1018頁. 2024年1月1日発行. 医学書院. 東京.

2. 学会発表

- 1) 佐治越爾, 河内泉, 他. 自己免疫介在性脳炎・脳症の全国疫学調査における抗NMDA受容体脳炎の一次調査報告. 第35回日本神経免疫学会学術集会. 2023年9月. 東京.

- 2) 河内泉, 他. 自己免疫介在性脳炎・脳症の全国疫学調査における抗LGI1脳炎の一次調査報告. 第35回日本神経免疫学会学術集会. 2023年9月. 東京.

G. 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：なし