

認知症・てんかんを主徴とする 自己免疫性脳炎 ——抗体診断と意義——

田中 恵子

自己免疫性脳炎は、急性・亜急性に気分障害や妄想などの精神症状、記憶障害、けいれんなどで発症し、診断に有用な病型関連自己抗体が検出される。このなかで、抗 NMDAR 脳炎は、若年女性に好発し、顕著な精神症状で発症した後、けいれん・意識障害などが加わる定型的な経過を辿る一群である。近年、新たな自己抗体が相次いで見出され、自己免疫性脳炎の臨床スペクトラムは拡大を続けている。緩徐な経過で一部の症候のみを呈する例の報告が増加しており、認知症、てんかん、運動異常症、パーキンソニズム、小脳変性症などの診断がなされて免疫療法による症状改善の機会を逃してしまう例もある。特に、抗 NMDAR 抗体に次いで検出される頻度が高い抗 LGI1 抗体陽性例では、やや緩徐に進行する認知機能低下とけいれん発作の出没が特徴とされ、記憶障害が遷延する場合が多い。早期治療のためには、抗体診断が有用であり、検出頻度が高い抗体については商業的に検査会社が受託を始めている。しかしながら、いまだ少数の抗体種のスクリーニングにとどまっており、新たに見出された抗体の検出には各研究機関への直接の依頼が必要であるなど、煩雑な状況が続いている。さらに、単一の検出法では偽陽性・偽陰性の頻度が高いことも報告されている。また、検体の採取時期、血清か髄液かなど、適切な検体の採取・保存も重要である。非典型的な症候を呈する自己免疫性脳炎では、免疫治療の機会を逃さないことを念頭に、抗体検査の結果のみではなく、臨床的特徴や検査所見を総合的に考慮して慎重に判断することが重要である。

索引用語

自己免疫性脳炎、自己抗体、認知症、てんかん、神経変性疾患

はじめに

自己免疫性脳炎の多くは、急性・亜急性の経過で精神症状、けいれん、記憶障害、意識障害などの辺縁系脳炎の病

像を呈し、病型に関連する自己抗体の検出が診断に有用である。近年、これらの群では、中枢神経のシナプスや細胞膜表面構造を標的とする新たな自己抗体が相次いで発見されている^{6,28)}。抗体検査の広がりを受け、それぞれの抗体陽性例がさまざまな症状経過を示すことが知られるように

著者所属：新潟大学脳研究所モデル動物開発分野/福島県立医科大学多発性硬化症治療学講座

編注：本特集は第 118 回日本精神神経学会学術総会シンポジウムをもとに神林崇（筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構、茨城県立こころの医療センター）を代表として企画された。

doi : 10.57369/pnj.24-019

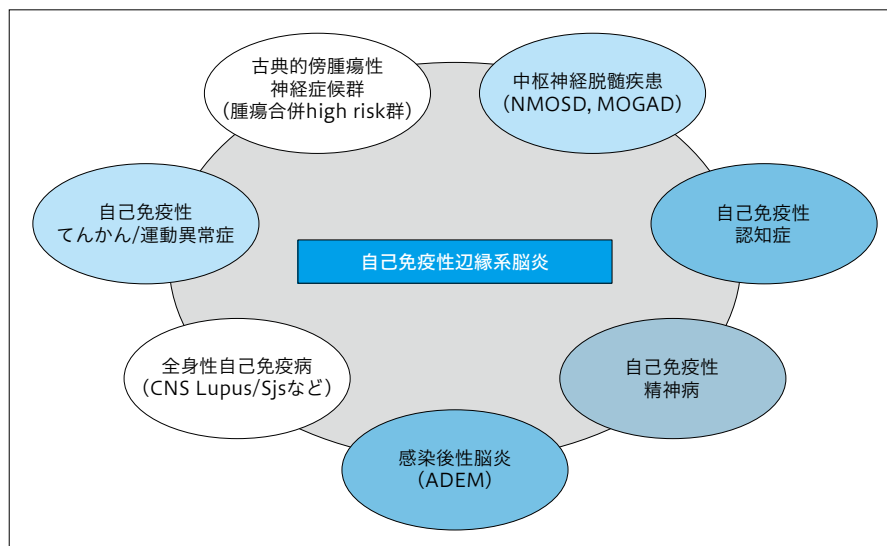


図1 さまざまな臨床像を呈する自己免疫性脳炎

なった。そのなかには、緩徐進行性の認知症¹⁰⁾、けいれん剤不応のてんかん^{3,20)}、睡眠障害を主徴とし、小脳失調やパーキンソン症候などの脊髄小脳変性症様症候を呈する例¹²⁾、ジストニアやミオクローヌスなどの運動異常症を主徴とする例²⁷⁾などが報告され、幅広い鑑別診断の必要性に迫られている（図1）。

診断には、病型に関連する自己抗体の検出が有用であり、一部の抗体は商業的に検査会社が受託している。しかし、抗体の種類が多いことから、複数の研究施設への直接の依頼を必要とする抗体検査もあり、煩雑な状況である。さらには、それぞれの検査において偽陽性・偽陰性が少なからず生じているとの報告^{8,11,15)}がなされるなど、抗体検査の解釈への注意喚起もなされている。自己免疫性脳炎では、早期の十分な免疫治療により症状の改善が期待できることから、抗体の結果のみならず、症状の特徴やその経過、検査所見などを総合的に判断したうえで、速やか、かつ慎重に診断を進める必要がある。

1. 自己免疫性脳炎と関連自己抗体

自己免疫性脳炎では、多くの場合、急性・亜急性に発症する精神・神経症状を呈し、血清あるいは髄液中に、症候に関連するさまざまな自己抗体が検出される（別項で詳述）。典型例での中核となる症候は、精神症状、けいれん、記憶・意識障害などであるが、それぞれの抗体ごとにやや異なる臨床像を示す。自己免疫性脳炎で最も検出される頻度が高い抗 *N*-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) 抗

体は、若年女性に好発し、顕著な精神症状で発症、その後、意識障害・けいれん・運動異常症・高度の自律神経症状・呼吸不全などを呈した後、緩徐に改善し、社会生活への復帰が可能になる例が多い疾患である⁷⁾。一方で、NMDAR 以外の多くの抗体陽性例は、中高年に発症することが多く、男女差はなく、やや緩徐な経過で、記憶障害やけいれんなどを呈し、悪性腫瘍の合併もみられることから、抗 NMDAR 脳炎とは発症の背景が異なるようにみえる一群である。

抗体は症状が顕在化した時点で検査が行われるため、抗体産生がどのくらいの期間先行して精神・神経症状の出現に至るのかなどは不明であるが、多くは、疾患活動性に並行し、症状改善とともに抗体の力価が低下し、その後検出されなくなるのが一般的である。抗体の種類によっては、検査に用いる検体を選ぶ必要がある。抗 NMDAR 抗体は髄液で検出されやすい IgG 抗体であり、血清では検出されない場合もあるため、髄腔内での産生が示唆されている。そのため、末梢リンパ組織で産生される抗体に比べ、血漿交換などの抗体除去療法の効果はやや遅れる傾向にある。一方で、抗 leucine-rich glioma inactivated protein 1 (LGII) や抗 contactin-associated protein-like 2 (CASPR2) 抗体などは、髄液よりも血清での検出率が高い²⁾。

新たな抗体が相次いで報告され、今後も増えていく可能性が指摘されているが、抗体の意義については、それぞれの抗体陽性例が、(i) 対応抗原蛋白の機能に関連した症候を呈する、(ii) 抗体あるいは抗体産生リンパ球の除去が症状改善に有用であることなどが判断の目安になる。代

表的な病型群について簡単にまとめる。

1. 抗 NMDAR 脳炎

中枢神経系の興奮性シナプス伝達にかかわるイオンチャネル型グルタミン酸受容体である NMDA 受容体が抗体の標的となる自己免疫性脳炎である。若年女性に多く、先行感染に続いて妄想・興奮などの精神症状、記銘障害、けいれん、顔面・上下肢をくねらすようなジストニア様不随意運動、発汗・唾液分泌過多・麻痺性イレウス・不安定血圧などの自律神経症状を呈し、意識障害や呼吸不全のため人工呼吸器装着下での加療が必要となる場合が多い。早期に、メチルプレドニゾロンパルス療法・ γ グロブリンの大量静脈内投与・血液浄化療法を加え、奇形腫の合併があればその切除を行うことで、半年から数年を経て社会生活可能な状態に復する例が多い¹¹⁾。しかしながら、多くの場合、その後も長期間にわたり、記銘障害、性格変化、睡眠障害などが残存する。

抗 NMDAR 脳炎では、しばしば感染症が先行する。特に、両者の関連が強いのが、ヘルペス脳炎である¹⁶⁾。特に、小児例ではヘルペス脳炎から回復した後、行動異常や舞踏運動などを呈し、抗 NMDAR 抗体が検出され、抗ウィルス療法の効果は乏しく免疫療法が有効である例が知られる。

抗 NMDAR 脳炎は、しばしば脱髄疾患を合併する。特に、抗 myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 抗体を生じる視神経脊髄炎を合併する頻度が高い⁹⁾。脳炎症状を主徴とするが、視神経炎を反復したり、けいれん発作で発症する場合もある。約半数が再発する。また、MRI で大脳皮質病変や脳幹病変がみられることも多い。

近年、自己抗体が関与する免疫性神経疾患では、B リンパ球を標的としたモノクローナル抗体製剤が多数使用可能になっている⁵⁾。また、炎症のさまざまな場に関与するインターロイキン 6 (IL-6) 受容体を標的にした生物学的製剤も開発され³⁰⁾、抗 NMDAR 脳炎での治験が開始されているものもある。

NMDAR は GluN1 を必須サブユニットとして GluN2 などのサブユニットと 4 量体を形成し、細胞膜表面に受容体として発現する蛋白である。主たる抗体結合部位は GluN1 上にあるが¹⁴⁾、患者の抗体は、この部分のみを切り取って発現させたりコンビナント蛋白には反応しない。三次元構造を認識するため、受容体そのものを細胞に発現させた cell-based assay (CBA) 法で検出される。抗 NMDAR 抗体は、初期の急性反応としてチャネル機能をブロック

し³¹⁾、さらには経時的に、受容体を抗体が架橋することで内在化を生じ、受容体の数と機能を低下させる¹⁷⁾。マウスの脳室内に本症患者から分離した IgG を持続的に投与すると空間認知能の低下が生じる²¹⁾。これらの反応は、抗体を除去することで改善する²⁴⁾。神経組織を破壊しないが、同時に生じるグリア細胞などを介する炎症反応が強い場合は、神経組織の不可逆性変化を残す場合もある。

2. 抗 NMDAR 抗体以外の細胞表面抗原関連自己抗体が検出される脳炎⁶⁾

抗 NMDAR 脳炎は、上述のように臨床像がきわめて特徴的な一群であるが、これ以外の中枢神経シナプス関連受容体やチャネルを標的とする自己抗体陽性群は、やや異なる特徴を有する。精神症状、記銘障害、けいれんなどの辺縁系脳炎に共通する神経症候を主徴とし、ほとんどが、60 歳前後に好発、男女差がなく、経過がやや緩徐である。抗 NMDAR 脳炎のような顕著な精神症状で発症するよりは、病初期から認知機能低下やけいれんが目立つ例が多い。また、奇形腫の合併は稀であり、小細胞肺癌・乳癌・胸腺腫などの腫瘍を合併する場合がある。さらにそれぞれの抗体に応じた一定の特徴を有することが多い²⁸⁾。

1) 抗 LGI1/CASPR2 脳炎

従来、voltage-gated potassium channel (VGKC) 複合体抗体として検出されてきたが、その対応抗原が主に LGI1 と CASPR2 であることが明らかになり、現在はそれぞれに対する抗体を検出する²⁾。LGI1 は、シナプス前膜に発現し Kv. 1.1 カリウムチャネルと連結する a disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein (ADAM) 23 と、シナプス後膜に発現し α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic receptor (AMPA) とつながる ADAM22 とを連結する分泌型蛋白であり、海馬や新皮質での発現が多い。LGI1 抗体によりシナプス連結が阻害されると AMPAR の発現低下を介して辺縁系脳炎の症候を呈する。抗 LGI1 抗体陽性例では、一側顔面・上下肢に一瞬のミオクローヌ様けいれん縮を頻回に生じる faciobrachial dystonic seizure (FBDS) が先行することが特徴であり、また、経過中に低ナトリウム血症を呈する場合が多い。腫瘍の合併は少ない。また、けいれん発作を生じやすく、認知機能障害が緩徐に進行することが多い。免疫治療で改善がみられるものの、長期にわたって健忘症状が持続する。抗 CASPR2 抗体陽性例は男性に多く、辺縁系の症状に加えてけいれん、睡眠障害が目立ち、

さらにニューロミオトニア、ミオキミアなどの末梢神経の興奮による症状を呈することが特徴である。ニューロミオトニアや辺縁系脳炎症状に加えて高度の自律神経症状が合併する Morvan 症候群を呈する場合もある。

培養神経細胞に抗 LGI1 抗体を作用させる、あるいは動物の脳内に同抗体を注入すると、シナプス後膜の ADAM22 の減少を介して AMPAR が減少し、強い記憶障害・学習障害が生じることが示されている²³⁾。

2) 抗 AMPAR 脳炎¹⁸⁾

AMPAR は、興奮性シナプス伝達にかかわり NMDAR に先んじてグルタミン酸に反応するイオンチャネル型受容体である。2 個の GluR1 と 2 個の GluR2 のサブユニットからなる 4 量体として細胞膜に発現する。患者の抗体は、いずれのサブユニットも認識し、抗体の結合で AMPAR が内在化してその数を減少させる。

抗 AMPAR 抗体陽性例は、昏迷、記憶障害、けいれん、睡眠障害などを呈し、高率に悪性腫瘍（小細胞肺癌、乳癌、胸腺腫など）を合併する。神経症状は免疫治療により改善する例が多いが、腫瘍が予後決定因子となり、再発も多い。

3) 抗 γ -aminobutyric acid B receptor (GABA_BR) 脳炎¹⁹⁾

GABA_BR は、抑制性シナプス伝達物質である GABA の受容体であり、GABA_{B1a}/GABA_{B1b}/GABA_{B2} からなる 5 量体で受容体構造を形成し、G 蛋白が介在する抑制性シナプス伝達にかかわる。患者の抗体は GABA_{B1a} や GABA_{B1b} N 末端の複数の部位を認識し、受容体の内在化をきたさず、シナプス前膜に作用して興奮性の刺激伝達を抑制する。抗 GABA_BR 抗体脳炎は、60 歳代の発症が多く、やや男性に多い傾向がある。多くは、急性に辺縁系脳炎の症候を呈するが、いずれもけいれん発作が目立ち、重積状態になりやすい。約半数に小細胞肺癌などの悪性腫瘍を合併する。頭部 MRI で、抗 GABA_BR 脳炎は側頭葉内側面に T2/FLAIR 高信号病変がみられることが多い。

4) 抗 γ -aminobutyric acid A receptor (GABA_AR) 脳炎²⁵⁾

GABA_AR も抑制性シナプス伝達にかかわり、最も早期に反応する受容体である。2 個の α 、2 個の β 、1 個の γ サブユニットから構成される 5 量体の受容体蛋白で、患者抗体はいずれのサブユニットも認識する。

抗 GABA_AR 抗体陽性例は、抗 GABA_BR 抗体陽性例よりやや若年に多く（40 歳代の発症が多い）、けいれん重積になりやすい。抗 LGI1/GABA_BR 脳炎では、MRI で側頭葉内側面に病変を認めることが多いが、抗 GABA_AR 脳炎では、大脳皮質・皮質下白質に多発する高信号病変を認め

ることが特徴とされる。また、本群では、他の自己免疫性脳炎関連自己抗体（NMDAR/LGI1/glutamic acid decarboxylase (GAD) 65 など）が併存することが多い。腫瘍の合併は 4 分の 1 程度で、胸腺腫の報告が多い。

5) 抗 Glycine receptor (GlyR) 抗体陽性群⁴⁾

発症年齢の中央値は 50 歳前後であり、男女差はない。体幹、四肢の筋強直、驚愕反応などを呈するスティッフパーソン症候群（stiff-person syndrome : SPS）、特に progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus (PERM) の病型を生じる例で検出されることが多い。辺縁系脳炎症状や、脳幹・脊髓病変に由来する筋強直症状を呈する。免疫療法が有効ながら、難治例もある。少数ながら、胸腺腫を合併する場合がある。

6) 抗 Immunoglobulin-like cell adhesion molecules (IgLON) 5 抗体陽性群¹²⁾

頻度は低いが 60 歳代の発症が多く、レム/ノンレム睡眠行動異常症などの睡眠障害、緩徐進行性の球麻痺、失調・姿勢反射障害による不安定歩行、眼球運動障害などを呈し、神経変性疾患（進行性核上性麻痺、多系統萎縮症、皮質基底核変性症など）との鑑別が難しい一群である。免疫療法に反応して神経症状が改善する例があり、神経変性疾患と免疫異常との関連を考えるうえでも注目されている。

II. 非典型的経過を呈する自己免疫性脳炎

1. 認知機能低下を主徴とする自己免疫性脳炎

自己免疫性脳炎のなかで、中高年者に緩徐に進行する認知機能障害を呈する例が注目されており、しばしばアルツハイマー病などの神経変性疾患と診断されている。各種細胞表面抗原に対する自己抗体が検出されるが、特に抗 LGI1 抗体陽性者に多い。オランダのコホート調査では、抗 LGI1 抗体陽性 38 例の 47% の患者で FBDS や部分発作が先行したのち、平均 22 週の経過で記憶障害・行動異常・睡眠障害などが進行した。免疫治療により、80% の例で神経症状の改善が得られたが、症状改善は緩徐で平均 33 週を要した。さらに 2 年以上の経過観察中、86% に健忘症状が残存し、発症 2 年後に無症状に至ったのは 21% に過ぎなかった²⁹⁾。さらに、オランダでの別の全国調査¹⁾では、1999～2019 年の間に細胞表面抗原抗体が陽性であった自己免疫性脳炎症例が 290 例（抗 NMDAR 抗体：132 例、抗 LGI1 抗体：95 例、抗 CASPR2 抗体：26 例、抗 GABA_BR 抗体：37 例）あり、そのうち 45 歳以上で、認知症診断基

準（NINCDS-ADRDA：2011）を満たした患者が67例みられた。うち42例が抗LGI1抗体陽性であった（抗NMDAR抗体陽性は13例、図2）。抗LGI1抗体陽性例では、約8割で記憶障害がみられ、行動異常、高次脳機能障害を呈した。髄液の細胞・蛋白増加や、頭部MRIでの側頭葉内側面の異常信号・萎縮を呈した例、脳波異常を呈した例は半数程度であった。さらに、認知症の診断マーカーに使用されるt-tau/A β 42比がアルツハイマー病に匹敵する上昇がみられたものが41%あり、Creutzfeldt-Jacob病（CJD）を疑うようなt-tau/p-tau比の上昇、14-3-3蛋白陽性などが38例中6例にみられた¹⁾。また、それまで変性性認知症と診断されていた群について、自己抗体を調査したイタリアのコホート研究がある¹³⁾。2015～2016年の間にパーキンソン症候群、認知症、統合失調症様精神症状などを呈した連続93例〔男：女 52：41、年齢の中央値66.5歳（41～81）〕の血清について、CBA法で抗NMDAR、CASPR2、LGI1、GlyR、GABA_AR、GABA_BR、AMPA、IgLON5、dipeptidyl-peptidase-like protein 6（DPPX）抗体の検査を行った。認知症の症候を呈した56例のうち9例（16.1%）で抗GlyR、GABA_BR、GABA_AR、LGI1などに対する抗体が検出された。これらの例は、病型が特定できないunclassified dementiaとされた群に多かった。また、抗体陽性例ではやや進行が早く、急に増悪するなどの動揺性の経過をとる非典型的な点がみられた。しかしながら、髄液の炎症性変化がみられず、頭部MRIで炎症を疑う所見に乏しいなど、抗体診断なしには自己免疫性脳炎を疑うのは難しい症例群であった。ただこの研究は、抗体検査が血清のみで施行されており、非特異的反応による偽陽性例が含まれている可能性は否定できない。今後は多数例を用いた前向き調査として、髄液検査を含めた抗体診断がなされる必要がある。このほかにも、レビー小体型認知症やパーキンソン症候群を呈し、自己抗体が検出され、免疫療法に反応した自己免疫性脳炎などの症例報告も散見される。

2. てんかんを主徴とする自己免疫性脳炎

てんかんと診断される症例は世界の全人口の1～2%と言われており、そのうちの30%は原因が不明で、発作頻度が高く、多焦点性に発作を生じ、抗けいれん剤の効果が乏しいとされる。これらの一部で免疫治療が奏効し、自己免疫性てんかんと称されてきた。2017年に自己免疫性てんかんの定義が議論され、ガイドラインが作成された（International League Against Epilepsy（ILAE）Definitions and

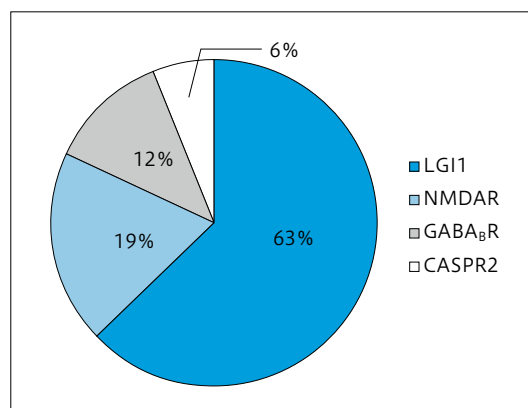


図2 認知症を主徴とする自己免疫性脳炎で検出された自己抗体

抗NMDAR/LGI1/CASPR2/GABA_BR抗体陽性290例中、45歳以上で認知症の診断となった例における自己抗体の内訳（オランダ全国調査1999～2019）（文献1より引用して改変）

Classifications guideline 2017)²²⁾。免疫異常を基盤とするてんかんは、次の2群に分けられた。第1群は、自己免疫性脳炎急性期に生じる発作症状（acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis）で、細胞表面抗原に対する抗体を生じ免疫療法が有効な群、第2群は、自己免疫病態による脳損傷を基盤として生じる慢性的発作を生じるもの（autoimmune-associated epilepsy）で、細胞内抗原に対する抗体（GAD65など）やTリンパ球の関与が報告されているラスマッセン脳症などが挙げられ、免疫療法のみではコントロールが困難な群と記載されている。

また、スペインからの報告で、16歳以上で原因不明とされたてんかん症例1,302例のうち、何らかの抗神経抗体が検出されたのは82例（7.6%）あり、内訳は、GlyR（3.2%）、GAD（1.9%）、NMDAR（1.8%）、LGI1（1.1%）、CASPR2（0.6%）、onconeural antibodyである抗Hu抗体と抗Ma2抗体（0.2%）であった。抗体検査の手法やカバーしている抗体種は報告によりまちまちであることから、さらなる標準的条件での解析が必要であるが、少なくとも対照とされた503例には抗体陽性例がなかったことから、てんかんを主徴とする自己免疫性脳炎が存在すると記載されている^{3,20)}。

3. 小脳変性症・パーキンソン症候を呈する自己免疫性脳炎

自己免疫性脳炎では、必ずしも急性辺縁系脳炎の症状を呈さず、緩徐な経過で、認知機能低下とともに運動異常症・歩行障害などが目立つ例がある。診断に有用な自己抗

体を網羅的に検査するのは難しいことから、神経変性疾患として免疫治療の対象から外れることも多い。既知の変性疾患として非典型的な症候であったり、髄液・MRIなどの画像・脳波異常がみられる場合は診断を再考するきっかけになることもあるが、早期治療に至らず、結果として神経傷害が不可逆的となる例もあると考えられる。

近年、パーキンソン病やアルツハイマー病などの神経変性疾患として分類されてきた群や統合失調症においても、自己免疫病態の関与が報告されている。自己免疫反応の感受性にかかわる HLA 型に共通のものがある、活性化したミクログリアが放出するサイトカインが病勢と並行して増加している、腸管の炎症とドパミン細胞の死滅が関連する、などさまざまな報告がある²⁶⁾。これらの免疫反応が、ドパミン細胞の変性にかかわるのか、保護的に働いているのかなどについては不明な点が多いのが現状であり、抗炎症に向けた治療が必ずしも予後の改善にはつながらないとされることから、神経変性と自己免疫との関係については今後のさらなる研究が待たれるところである。

Ⅲ. 抗体診断の問題点

これまで述べてきたように、自己免疫性脳炎の診断に有用な自己抗体の種類は増え続けており、検出頻度が高い抗 NMDAR, LGI1, CASPR2, GAD65 抗体、さらには腫瘍合併が高頻度である傍腫瘍性神経症候群に関する細胞内抗原蛋白 (onconeural antigens) をラインプロットで検出することは商業ベースで可能になった。しかしながら、ヨーロッパの 2 社から出ているラインプロットでの onconeural antigen (Amphiphysin/CV2/Ma2/Ri/Yo/Hu/SOX1/Titin/Zic4/Tr) の検出に関しては、フランスのグループが自施設で行った CBA や免疫組織染色など複数の方法での結果と比較したところ、その一致率が 52~58% ときわめて低かった⁸⁾。一方、スペインからも細胞表面抗原に対する各種自己抗体について、市販されているバイオチップ (EUROIMMUN 社製、抗原を発現させた HEK293 細胞をプレートに貼り付けて固定したもの) による 6 種類 (NMDAR/LGI1/AMPA/CASPR2/GABA_BR/DPPX) について、彼らの施設でのラット脳切片を用いた免疫染色と CBA で比較した結果が出ている。バイオチップキットで陰性であった 241 例中 42 例に何らかの抗体が検出され、同キットで陰性判定であった 21 例 (9%) に抗 LGI1/GABA_BR/AMPA/NMDAR 抗体陽性例が見出された。

残りの 21 例中 13 例に抗 IgLON5 抗体、3 例で抗 seizure-related 6 homolog like 2 (Sez6l2) 抗体、2 例で抗 metabotropic glutamate receptor (mGluR) 1 抗体、各 1 例で抗 mGluR5/mGluR2/GABA_AR 抗体が検出された。すなわちバイオチップのみでは 18% 程度に偽陰性があったということになる¹¹⁾。これらはいずれも個別の施設での結果であり、本来は多施設間の比較により標準化すべきものではあるが、1 つの抗体検査結果を鵜呑みにすることへの警鐘であり、診断には臨床的特徴などさまざまな観点からの判断が求められている。

おわりに

自己免疫性中枢神経炎症性疾患の診断に有用な自己抗体が相次いで見出されている。自己免疫性脳炎は、早期に免疫療法を行うことで良好な予後が得られる場合が多いことから、自己抗体診断が重要な位置を占める。しかしながら、典型的な脳炎症候を呈さず、やや緩徐な経過で認知機能低下や精神症状が出現・進行する例、抗けいれん剤への反応が不良なてんかんや、運動異常症などでは自己免疫性脳炎を考慮しての抗体検査に至る機会が少なく、免疫治療の機会を逸する例がある。

一方で、抗体の種類が増え続けていることから、網羅的な検査が困難であること、検査機関で受託する検査のみでは偽陰性・偽陽性の場合もあり、異なる検査法の組み合わせが推奨されるなど、ますます診断のハードルが高くなっている。各機関での検査の標準化が必要であるが、すべての患者に多数の抗体検査を実施することも非現実的である。今後は免疫治療の対象となる症例を見極めていく必要があり、さまざまな病型の多数例について、その特徴を明らかにしていくことが求められる。すなわち、各種変性疾患として臨床像が確立されてきた典型例との相違を明らかにすることが必要であり、i) 症状進行のスピードや動揺性の症状経過などに典型例とは異なる臨床経過がある、ii) 変性疾患では稀な早期のけいれん発作の出没、iii) 腫瘍合併、iv) 髄液の細胞・蛋白増加や IgG インデックス上昇、オリゴクローナルバンドの検出、v) 頭部画像の特徴、vi) 見逃されやすい非運動性部分発作などについての注意深い観察など、臨床情報をきめ細かく観察し、自己免疫性機序による疾患を抽出していく必要がある。

なお、本論文に関して開示すべき利益相反はない。

- 1) Bastiaansen, A. E. M., van Steenhoven, R. W., de Bruijn, M. A. M., et al. : Autoimmune encephalitis resembling dementia syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 8 (5) ; e1039, 2021
- 2) Binks, S. N. M., Klein, C. J., Waters, P., et al. : LGI1, CASPR2 and related antibodies : a molecular evolution of the phenotypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 89 (5) ; 526-534, 2018
- 3) Cabezudo-García, P., Mena-Vázquez, N., Ciano-Peterson, N. L., et al. : Prevalence of neural autoantibodies in epilepsy of unknown etiology : systematic review and meta-analysis. *Brain Sci*, 11 (3) ; 392, 2021
- 4) Carvajal-González, A., Leite, M. I., Waters, P., et al. : Glycine receptor antibodies in PERM and related syndromes : characteristics, clinical features and outcomes. *Brain*, 137 (Pt 8) ; 2178-2192, 2014
- 5) Cree, B. A. C., Bennett, J. L., Kim, H. J., et al. : Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum) : a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet*, 394 (10206) ; 1352-1363, 2019
- 6) Dalmau, J., Graus, F. : Antibody-Mediated Encephalitis. *N Engl J Med*, 378 (9) ; 840-851, 2018
- 7) Dalmau, J., Armangué, T., Planagumà, J., et al. : An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists : mechanisms and models. *Lancet Neurol*, 18 (11) ; 1045-1057, 2019
- 8) Déchelotte, B., Muñoz-Castrillo, S., Joubert, B., et al. : Diagnostic yield of commercial immunodots to diagnose paraneoplastic neurologic syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 7 (3) ; e701, 2020
- 9) Ding, J., Li, X., Tian, Z. : Clinical features of coexisting anti-NMDAR and MOG antibody-associated encephalitis : a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*, 12 ; 711376, 2021
- 10) Flanagan, E. P., McKeon, A., Lennon, V. A., et al. : Autoimmune dementia : clinical course and predictors of immunotherapy response. *Mayo Clin Proc*, 85 (10) ; 881-897, 2010
- 11) Flanagan, E. P., Geschwind, M. D., Lopez-Chiriboga, A. S., et al. : Autoimmune encephalitis misdiagnosis in adults. *JAMA Neurol*, 80 (1) ; 30-39, 2023
- 12) Gaig, C., Graus, F., Compta, Y., et al. : Clinical manifestations of the anti-IgLON5 disease. *Neurology*, 88 (18) ; 1736-1743, 2017
- 13) Giannoccaro, M. P., Gastaldi, M., Rizzo, G., et al. : Antibodies to neuronal surface antigens in patients with a clinical diagnosis of neurodegenerative disorder. *Brain Behav Immun*, 96 ; 106-112, 2021
- 14) Gleichman, A. J., Spruce, L. A., Dalmau, J., et al. : Anti-NMDA receptor encephalitis antibody binding is dependent on amino acid identity of a small region within the GluN1 amino terminal domain. *J Neurosci*, 32 (32) ; 11082-11094, 2012
- 15) Herdlevær, I., Haugen, M., Mazengia, K., et al. : Paraneoplastic cerebellar degeneration : the importance of including CDR₂L as a diagnostic marker. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 8 (2) ; e963, 2021
- 16) Höftberger, R., Armangue, T., Leypoldt, F., et al. : Clinical neuropathology practice guide 4-2013 : post-herpes simplex encephalitis : N-methyl-D-aspartate receptor antibodies are part of the problem. *Clin Neuropathol*, 32 (4) ; 251-254, 2013
- 17) Hughes, E. G., Peng, X., Gleichman, A. J., et al. : Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurosci*, 30 (17) ; 5866-5875, 2010
- 18) Lai, M., Hughes, E. G., Peng, X., et al. : AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol*, 65 (4) ; 424-434, 2009
- 19) Lancaster, E., Lai, M., Peng, X., et al. : Antibodies to the GABA (B) receptor in limbic encephalitis with seizures : case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol*, 9 (1) ; 67-76, 2010
- 20) Levite, M., Goldberg, H. : Autoimmune epilepsy - Novel multidisciplinary analysis, discoveries and insights. *Front Immunol*, 12 ; 762743, 2021
- 21) Li, Y., Tanaka, K., Wang, L., et al. : Induction of memory deficit in mice with chronic exposure to cerebrospinal fluid from patients with Anti-N-Methyl-D-Aspartate receptor encephalitis. *Tohoku J Exp Med*, 237 (4) ; 329-338, 2015
- 22) Matricardi, S., Casciato, S., Bozzetti, S., et al. : Epileptic phenotypes in autoimmune encephalitis : from acute symptomatic seizures to autoimmune-associated epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, jnnp-2022-329195, 2022
- 23) Petit-Pedrol, M., Sell, J., Planagumà, J., et al. : LGI1 antibodies alter Kv1.1 and AMPA receptors changing synaptic excitability, plasticity and memory. *Brain*, 141 (11) ; 3144-3159, 2018
- 24) Planagumà, J., Leypoldt, F., Mannara, F., et al. : Human N-methyl D-aspartate receptor antibodies alter memory and behaviour in mice. *Brain*, 138 (Pt 1) ; 94-109, 2015
- 25) Ronchi, N. R., Silva, G. D. : Comparison of the clinical syndromes of anti-GABA_A versus anti-GABA_B associated autoimmune encephalitis : a systematic review. *J Neuroimmunol*, 363 ; 577804, 2022
- 26) Stephenson, J., Nutma, E., van der Valk, P., et al. : Inflammation in CNS neurodegenerative diseases. *Immunology*, 154 (2) ; 204-219, 2018
- 27) Sturchio, A., Dwivedi, A. K., Gastaldi, M., et al. : Movement disorders associated with neuronal antibodies : a data-driven approach. *J Neurol*, 269 (7) ; 3511-3521, 2022
- 28) Tanaka, K., Kawamura, M., Sakimura, K., et al. : Significance of autoantibodies in autoimmune encephalitis in relation to antigen localization : an outline of frequently reported autoantibodies with a non-systematic review. *Int J Mol Sci*, 21 (14) ; 4941, 2020
- 29) van Sonderen, A., Thijs, R. D., Coenders, E. C., et al. : Anti-LGI1 encephalitis : clinical syndrome and long-term follow-up. *Neurology*, 87 (14) ; 1449-1456, 2016
- 30) Yamamura, T., Kleiter, I., Fujihara, K., et al. : Trial of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med*, 381 (22) ; 2114-2124, 2019
- 31) Zhang, Q., Tanaka, K., Sun, P., et al. : Suppression of synaptic plasticity by cerebrospinal fluid from anti-NMDA receptor encephalitis patients. *Neurobiol Dis*, 45 (1) ; 610-615, 2012

Autoimmune Encephalitis :

Atypical Presentations as Dementia or Epilepsy and the Necessity of Careful Evaluation of Autoantibodies

Keiko TANAKA

Department of Animal Model Development, Brain Research Institute, Niigata University

Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, Fukushima Medical University, School of Medicine

Autoimmune encephalitis typically presents with symptoms, such as psychosis, memory disturbances, seizures, dysautonomia, movement disorders, along with the discovery of novel symptom-related autoantibodies and its clinical scope has steadily grown. Among them, gradually developing dementia, psychosis or anti-epileptic drug-resistant seizures are sometimes misdiagnosed as neurodegenerative, primary psychiatric disease, or idiopathic epilepsy, respectively, and not recognized as candidates for immune therapy. Particularly, those with anti-LGI1 antibodies, frequently identified in limbic encephalitis, reveal subacute and slowly progressive dementia with epilepsy. Detection of disease-specific autoantibodies is useful for proper diagnosis and not missing immune therapy. However, the number of autoantibodies is increasing, which makes it difficult to use them as a diagnostic tool. Commercially available antibody-testing is limited to several autoantibodies. Others need to be sent to certain research laboratories. Additionally, several papers caution about false positive or false negative results occurring frequently and advise testing using several different detection techniques, such as brain tissue immunohistochemistry and live-cell based assays. It is crucial to think about the diagnosis of the patients very carefully not depending on only the results of the autoantibody-test, but rather observing detailed clinical features for proper treatments.

Author's abstract

Keywords

autoimmune encephalitis , autoantibody, dementia, epilepsy, neurodegenerative disease