

＜教育講演 (1)－3＞

自己免疫性介在性脳炎・脳症の診断・治療スキーム

高橋 幸利

要旨：感染などともなう免疫反応によって脳炎症状がおこる2次性脳炎（脳症）には、自然免疫が関与するものと、獲得免疫が関与するものが存在する。後者の内で細胞表面抗原に対する自己抗体の関与する脳炎では比較的予後が良いとされる。抗 NMDA 型 Glutamate receptor (GluR) 抗体の関与する脳炎は、小児から40歳までくらいの成人に多く、辺縁系症状で発病、抗体が NMDA 型 GluR の内在化をおこし、NMDA 型 GluR 拮抗作用—機能抑制をもたらす。脳炎症状を起こすと考えられている。抗 voltage-gated potassium channel (VGKC) 抗体の関与する脳炎には抗 Leucine-rich glioma-inactivated 1 (LGI1) 抗体および抗 contactin-associate protein (CASPR) 2 抗体による脳炎があるが、男性に多い。α-enolase の N 末に対する抗体（抗 NAE 抗体）による橋本脳症の臨床特徴は幅広く、抗 TPO 抗体スクリーニング陽性例では抗 NAE 抗体による確定診断が必要である。

（臨床神経 2012;52:836-839）

Key words：自己免疫性介在性脳炎、抗NMDA型GluR抗体、抗VGKC抗体、抗LGI1抗体、抗Caspr 2抗体

ウイルス感染と免疫反応

ウイルス感染で始めに駆動される免疫は自然免疫（先天免疫）(innate immunity) で、マクロファージなどの食細胞、Natural killer cell (NK 細胞)、補体などが中心的役割を担っていて、感染局所で抗原非特異的に働いている (Fig. 1)。侵入したウイルスの DNA などは Toll like receptor 9 (TLR9) に、ウイルス膜タンパクは TLR4 に結合し自然免疫が駆動され、抗ウイルス作用のある I 型インターフェロン (IFN-α, IFN-β) や、炎症性サイトカインの Tumor necrosis factor α (TNFα) などの分泌が誘導される。マクロファージの分泌する IL-12 は NK 細胞を活性化し、感染細胞をアポトーシスに導き、TNFα は血管内皮を活性化したり発熱をもたらしたりする。TNFα により感染局所のリンパ流が増大すると、抗原と抗原提示細胞である樹状細胞がリンパ流に乗ってリンパ組織に到達、抗原特異的ナイーブ T 細胞をエフェクター化し、獲得免疫が駆動される。抗原特異的エフェクター T 細胞は抗原特異的 B 細胞を活性化し、抗体産生を誘導する。

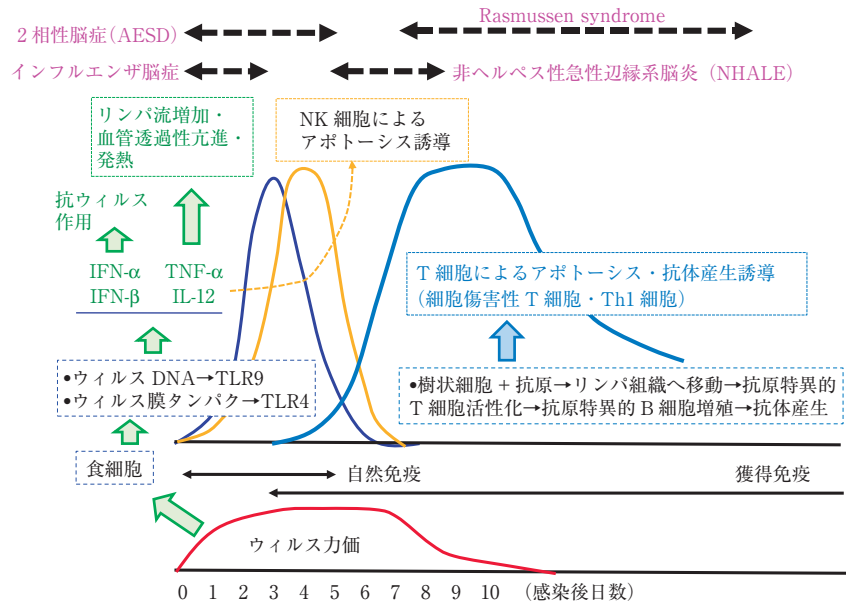
脳炎（脳症）の分類

感染に関与する急性脳炎・脳症には、ウイルスの中樞神経系への直接浸達による狭義の脳炎＝1次性脳炎（ヘルペス脳炎など）と、気道感染などともなう駆動された免疫反応によって脳炎症状がおこる2次性脳炎（脳症）に分類される。2次性脳炎は、ウイルス感染時（あるいはその直後）に脳炎症状を示すが、髄液中のウイルス PCR 検査あるいは剖検脳組織解析によりウイルスの中樞神経系直接浸達が否定される症例である。2次性脳炎の多くは「異物を認識し排除するための役割

を持つ免疫系が、自分自身の正常な細胞や組織に対してまで過剰に反応し攻撃を加えてしまう」自己免疫が関与する病態と思われる。自己免疫がかかわる脳炎（脳症）には、発熱などの感染症状とほぼ同時に脳炎症状が出現し自然免疫が関与するインフルエンザ脳症などと、発熱などの感染症状出現から約1週間で脳炎症状が出現し獲得免疫が関与する非ヘルペス性急性辺縁系脳炎（non-herpetic acute limbic encephalitis, NHALE）などがある。起因ウイルスと病態が必ずしも1対1の関係にあるわけではなく、インフルエンザウイルス感染による脳炎には、①サイトカインの関係するインフルエンザ脳症、②自己抗体が関与する NHALE、③自己反応性細胞傷害性 T 細胞が関与する Rasmussen 症候群などがある。感染によって誘導される自己免疫の種類によって脳炎の病態は特徴づけられ、年齢がある程度規定している可能性があると考えている。すなわち、乳幼児では自然免疫による感染初期発病型が多く、学童期以降では抗原特異的獲得免疫による感染後1～2週で発病する型が多い。細胞表面抗原に対する自己抗体の関与する脳炎では比較的予後が良いとされる。

自己抗体の関与する脳炎の歴史・疫学

細胞表面に発現する神経分子に対する抗体ともなう脳炎の報告は、2001年の抗 voltage-gated potassium channel 抗体（抗 VGKC 抗体）による非傍腫瘍性辺縁系脳炎に始まる¹⁾。2002年にわれわれは、NHALE をふくむ脳炎症例で抗 GluN2B 抗体（抗 GluRe2 抗体、抗 NR2B 抗体とも呼ばれる）陽性例を報告した²⁾³⁾。その後2007年に Dalmau らが卵巣奇形腫ともなう急性辺縁系脳炎（NHALE-OT）における NMDA 型 GluR 複合体抗体を報告⁴⁾、抗 NMDA 型 GluR 抗体が関与する脳炎が広く知られるところとなった。その後2009年には



免疫生物学-免疫系の正常と病理-原書第5版-笹月健彦監訳, p83, 南江堂を改変

Fig. 1 ウイルス感染免疫と脳炎・脳症.

Table 1 神経細胞表面抗原に対する抗体と脳炎の特徴.

	抗 NMDAR 抗体	抗 LGI1 抗体	抗 Caspr2 抗体	抗 GABA _B R 抗体	抗 AMPAR 抗体	抗 GAD 抗体	抗 GlyR 抗体	抗 NAE 抗体
好発年齢 (歳)	6-39 (Mean 26.5)	30-80 (Median 60)	46-77 (Median 60)	24-75 (Median 62)	38-87 (Median 60)	若い成人女性		28-85 (平均 58)
性	小児:男>女 成人:男<女	65% 男	85% 男	男=女	90% 女性	女性		81% 女性
臨床症状	急性に, 言動異常, 記憶障害, 他	亜急性, 急性に, 記憶障害, てんかん発作	Morvan 症候群	記憶障害, てんかん発作	記憶障害	てんかん, 軽度認知障害	筋強剛, ミオクロームス, 驚愕反応	急性脳症>精神病型>小脳失調型
検査	50% MRI 病変	84% MRI 病変, 60% 低 Na 血症	40% MRI 病変	66% MRI 病変	90% MRI 病変	抗 GAD 抗体 >1000U/ml		100% TPO 抗体, MRI 正常
腫瘍合併	卵巣奇形腫	まれ	胸腺腫など	60% 肺小細胞がん	70% 肺がんなど	まれ	報告なし	
抗体サブクラス	IgG1 主体	IgG4>IgG1	IgG4>IgG1	IgG1 主体	?	IgG1 主体	IgG1 主体	
予後	比較的良好, 再発あり	単相性	腫瘍に依る	不良	再発	慢性経過	免疫治療有効例	ステロイド有効

以下の論文を引用改変: Lancaster E et al, Neurology 2011; 77: 179-189. Vincent A et al, Lancet Neurol 2011; 10: 759-72. 米田誠, Bio Clinica 2009; 24: 1199-1205. NMDAR, NMDA 型 Glutamate receptor; LGI1, leucine-rich glioma-inactivated 1; Caspr2, contactin-associated protein 2; GABA_BR, r-aminobutyric acid type B receptor; AMPAR, α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor; GAD, glutamic acid decarboxylase; GlyR, glycine receptor; NAE, N-terminal α-enolase

抗 GluA1/GluA2 抗体陽性の傍腫瘍性辺縁系脳炎例が報告され, 2010 年には抗 VGKC 抗体のエピトープが K⁺チャネルそのものではなく K⁺チャネルに結合する leucine-rich glioma-inactivated 1 (LGI1), contactin-associate protein 2 (CASPR2)であることが報告された⁵⁾. Vincent らの開発した初期の抗 VGKC 抗体の測定法は, ¹²⁵I-α-DTX で VGKC を標識し, 患者血清を免疫沈降した放射性により判定されていたが, VGKC に結合すると考えられていた患者 IgG は, VGKC ではなく VGKC と複合体を形成する LGI1, CASR2 に結合し

ていたことが判明した.

現在では 8 種類以上の自己抗体介在性の脳炎(脳症)が知られている (Table 1). 英国での前方視的疫学調査によると, 脳炎の原因は単純ヘルペス脳炎 (19%)>Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) (11%)>抗 NMDA 型 GluR 抗体脳炎 (4%)>水痘帯状疱疹ウイルス脳炎 (4%)>抗 VGKC 抗体脳炎 (3%) の順で, 自己抗体の関係する脳炎では抗 NMDA 型 GluR 抗体によるものが多いとされる⁶⁾. 表に示した自己抗体の関与する脳炎のうち, 代表的な 3 つの脳炎を記

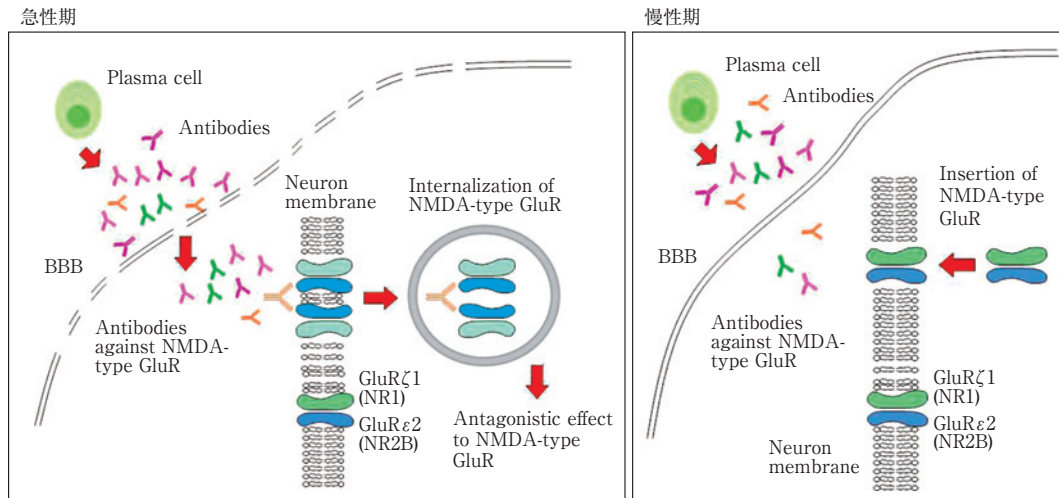


Fig. 2 抗 NMDA 型 GluR 抗体脳炎 (NHAE 等) の病期と抗 NMDA 型 GluR 抗体.

載する.

抗 NMDA 型 GluR 抗体の関与する脳炎

小児から 40 歳までくらいの成人 (平均 26.5 歳) に多く, 発熱後数日して言動の異常などの辺縁系症状で発病し, その後痙攣一重積もみられることがある (Table 1). 卵巣奇形腫を合併する症例では重症となることが多く, 呼吸不全などの自律神経症状, 口部の不随意運動などが長期に続くことがある. NMDA 型 GluR 複合体を形成するサブユニットである NR2B (GluR ϵ 2) や NR1 (GluR ζ 1) の細胞外ドメインをエпитオープとする抗体が, NMDA 型 GluR の内在化をおこし, NMDA 型 GluR 拮抗作用一機能抑制をもたらし, 脳炎症状に関与すると考えられている⁷⁾⁸⁾ (Fig. 2). 抗体については, 末梢で産生されて血液脳関門の破綻により中枢神経系にいたるとするわれわれや Vincent の説と, 中枢神経系にいたった形質細胞が産生しているという Dalmau 説がある. 抗体が髄液中から消失すると NMDA 型 GluR が細胞膜に再挿入・維持されて神経機能が回復するとわれわれは考えている. 1 次性脳炎にくらべて生命予後・ADL 予後は良いが, 記憶の面での後遺症が 60% 程度に残る. 詳しくは研究班の HP (<http://www.shizuokamind.org/wp-content/uploads/2012/03/06-1-2-15.pdf>) を参照願いたい.

抗 VGKC 関連蛋白抗体の関与する脳炎

抗 VGKC 抗体脳炎は, 非ヘルペス性辺縁系脳炎の約 20% を占め, 壮年期に発病し, 亜急性の経過をたどるとされ, 多様性があり, 認知障害, てんかん, 自律神経障害などの症状が多いとされていた. 抗 LGI1 抗体による脳炎では 60 歳前後の症例に亜急性・急性に記憶障害・てんかん発作をきたすが, MRI 病変が高頻度であるとされている (Table 1). 抗 LGI1 抗体にくらべてまれである抗 Caspr2 抗体による脳炎は, 胸

腺腫を合併することが多く, 85% が男性で, Neuromyotonia, 不眠, 混迷, 幻覚などの精神症状, 多汗などの自律神経障害, 神経因性疼痛などの症状を呈する Morvan 症候群という臨床特徴を示すことが多いとされる.

α -enolase の N 末に対する抗体の関与する橋本脳症

橋本脳症は慢性甲状腺炎 (橋本病) にともなう自己免疫性脳症で, 20 歳台と 50 歳台に二峰性のピークがあり, 平均 58 歳で発病する (Table 1). 女性に多く, ①急性脳症型 (7 割), ②慢性精神失調型 (2 割), ③その他 (小脳失調型他) の病型に分けられ, 臨床スペクトラムが広い⁹⁾. 診断マーカーとしては, 抗 TPO 抗体などの抗甲状腺抗体が全例で陽性で, 髄液の蛋白上昇, 細胞数正常も参考となる. 確定診断は α -enolase の N 末に対する抗体 (抗 NAE 抗体) によるが, この抗体は感度が低く 43% に陽性となるにすぎず, 陰性でも橋本脳症を否定できない. ステロイドが有効である.

※本論文に関連し, 開示すべき COI 状態にある企業, 組織, 団体はいずれも有りません.

文 献

- 1) Buckley C, Oger J, Clover L, et al. Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2001;50:73-78.
- 2) 高橋幸利. 小児期中枢神経系感染症による難治てんかんにおける抗 GluR ϵ 2 自己抗体の存在. *日本小児科学会誌* 2002;106:1402-1411.
- 3) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al. Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. *Neurology* 2003;61:891-896.
- 4) Dalmau J, Tüzün E, Wu H, et al. Paraneoplastic Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis Associated with Ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007;61:25-36.

- 5) Irani SR, Alexander S, Waters P, et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain* 2010;133:2734-2748.
- 6) Granerod J, Cunningham R, Zuckerman M, et al. Causality in acute encephalitis: defining aetiologies. *Epidemiol Infect* 2010;138:783-800.
- 7) Hughes EG, et al. Cellular and Synaptic Mechanisms of Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *The Journal of Neuroscience* 2010;30:5866-5875.
- 8) Takano S, Mori H, Takahashi Y, et al. Detection of autoantibody against extracellular epitopes of N-methyl-D-aspartate receptor by cell-based assay. *Neurosci Res* 2011;71:294-302.
- 9) 松永晶子, 米田 誠. 抗N末端 α エノラーゼ抗体陽性橋本脳症. *RinshoByori* 2009;57:271-278.

Abstract

Diagnostic and therapeutic scheme of autoimmune mediated encephalitis/encephalopathy

Yukitoshi Takahashi, M.D.

National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders

Secondary encephalitis (encephalopathy) causally related with immune response induced by infection, etc., includes encephalitis mediated by innate immunity and adaptive immunity. In the latter, encephalitis mediated by antibodies to molecules at cell-surface of neuron seems to have relatively better outcome.

In patients with encephalitis mediated by antibodies to NMDA-type glutamate receptors (NR), mean onset age is 26.5 years old, and the major initial symptoms are limbic symptoms including abnormal behavior, etc. The antibodies are causally related with internalization of NRs, resulting in antagonistic effect of NRs related with symptoms of encephalitis.

In patients with encephalitis mediated by antibodies to voltage-gated potassium channel (VGKC), predominant affection of males are observed, and antibodies to leucine-rich glioma-inactivated 1 (LGI1) and contactin-associate protein (CASR) 2 are found as major epitopes.

Patients with Hashimoto encephalitis mediated by antibodies to n-terminal of α -enolase (NAE) have broad spectra of clinical characteristics. Antibodies to TPO can be the marker for diagnosis, and thereafter, confirmation of antibodies to NAE is necessary for definitive diagnosis.

(*Clin Neurol* 2012;52:836-839)

Key words: autoimmune mediated encephalitis, autoantibodies to NMDA-type glutamate receptor, autoantibodies to voltage-gated potassium channel, autoantibodies to LGI1, autoantibodies to Caspr2