

## 自己免疫性脳炎とその周辺

米田 誠<sup>1)</sup>

**要旨：**近年、自己免疫学的機序を背景とした脳炎が存在することが明らかとなってきている。とくに、神経細胞の膜表面を抗原とする自己抗体が関連する脳炎が注目されている。この中には、NMDA 受容体脳炎のように新たに一つの疾患単位としてみとめられたものもある。自己抗体がみいだされ自己免疫性脳炎の血清・髄液での診断が可能となったが、自己抗体の解析には適切な抗原の調整と解析方法の選択が必要であると同時に、臨床的意義を十分に理解する必要がある。自己抗体関連脳炎の中には、辺縁系脳炎や進行性純粋小脳失調症を呈する疾患が多く、様々な自己抗体の関与が知られており、臨床的鑑別が必要である。

(臨床神経 2013;53:1059-1062)

Key words：自己免疫，脳炎，自己抗体，辺縁系，小脳失調

### はじめに

近年、自己免疫学的機序を介在した脳炎の存在が明らかとなってきている。多様な抗原に対する免疫応答により様々な精神・神経症状を呈する。とくに、細胞表面や細胞外抗原に対する自己抗体をともなう脳炎がつつぎと明らかにされてきている<sup>1)</sup>。本稿では、この数年の自己免疫性脳炎のトピックスに関して自己抗体が関与する脳炎（自己抗体性脳炎）を中心に述べる。

### 自己免疫性脳炎の病態と診断・治療

自己免疫性脳炎は、病態から、傍感染性、傍腫瘍性、全身性膠原病合併に分類される。さらに、自己免疫学的機序からは、1) 免疫の主体が自己抗体介在性免疫か細胞性免疫（細胞傷害性 T 細胞やサイトカイン）か、2) 標的抗原は細胞内か細胞表面・細胞外か、3) 随伴腫瘍が存在するか、が重要である。近年、グルタミン酸受容体（NMDA 受容体<sup>2)</sup> AMPA 受容体<sup>3)</sup>、GABA<sub>B</sub> 受容体<sup>4)</sup>、VGKC 複合体<sup>5)</sup>（LGI<sup>6)</sup>、Caspr<sup>7)</sup>）などの神経細胞の膜表面や細胞外抗原に対する自己抗体が関連する脳炎がつつぎとみいだされ、随伴腫瘍の特徴も明らかとなってきた。また、Hu に代表される細胞内抗原に対する自己抗体介在性の傍腫瘍性脳炎、膠原病（SLE など）や全身性自己免疫疾患にともなう脳炎（橋本脳症など）も知られている。

診断のための自己抗体の検出法において、1) 抗原の種類（合成ポリペプチド抗原、大腸菌や哺乳類培養細胞で発現・精製した遺伝子組換え抗原蛋白）、2) 抗体の検出法（ELISA、免疫ブロット、免疫沈降、培養細胞での抗原遺伝子強制発現）

などを抗原の特性から適切に選択する必要がある。とくに、NMDA 受容体のように高次分子構造が抗原性を左右するのは、cell-based assay と呼ばれる生きた培養細胞での抗原遺伝子発現をもちいた解析が必要となる。

また、これらの脳炎にみいだされている血清・髄液中の自己抗体の多くは、診断マーカーとしては臨床的に有用であるが、自己免疫的病態に直接関与することが証明されているものはごく一部にすぎない。

治療としては、多くの自己免疫介在性脳炎でステロイドがもちいられ効果があるが、ステロイド抵抗性や副作用により使用が制限されるばあいには、各種の免疫抑制薬や生物学的製剤（rituximab）の使用も検討される。また、特異的な自己抗体の関与がみとめられるばあいは、血漿交換や大量免疫グロブリン静注療法の考慮される<sup>2)</sup>。さらに、傍腫瘍性のばあいは、腫瘍の手術・化学療法などが選択されるが、神経症状に関しては十分な効果がえられないことが多い。

### 辺縁系脳炎と自己抗体

一般に、辺縁系脳炎の原因としては、単純ヘルペス脳炎がもっとも多く従来からよく知られているが、非ヘルペス性辺縁系脳炎（non-herpetic limbic encephalitis; NHLE）の存在が最近話題となっている。

受容体やチャネルなどの細胞表面抗原に対する自己抗体を有する脳炎においては、臨床的側面からは、幻覚・妄想などの精神症状や認知症を主徴とする辺縁系脳炎がもっとも多い。日本から報告されていた若年女性に多く発症し、奇形腫を高率に合併する辺縁系脳炎が、ペンシルベニア大学の Dalmau らにより患者血清中に抗 NMDA 受容体抗体がみいだされ、新しい疾患単位としてみとめられた<sup>2)8)</sup>。一方で、抗

<sup>1)</sup> 福井県立大学看護福祉学部〔〒 910-1195 福井県吉田郡永平寺町松岡兼定島 4-1-1〕  
(受付日：2013 年 5 月 30 日)

Table 1 Clinical features of autoimmune limbic encephalitis

	Hashimoto's encephalitis		Herpes encephalitis	NMDAR encephalitis	VGKC complex encephalitis
	acute (7/14)	subacute (7/14)			
Clinical course	acute (7/14)	subacute (7/14)	acute	acute	subacute
Age (mean)/Gender	20-83 (44)/F > M	54-76 (68)/F > M	50-60/-	5-76 (23)/F >> M	34-65 (50)/F > M
Consciousness disturbance	7/7	1/7	frequent	88%	n.d.
Epilepsy	5/7	1/7	common-frequent	76%	<50%
Psychosis	1/6	6/7	frequent	77%	n.d.
Memory-loss	2/6	7/7	rare-common	低	18/18
IVM	0/6	1/6	rare	86%	n.d.
Laboratory data	anti-thyroid		absent	absent	low natoremia
Leucocytosis/Elevated protein in the CSF	5/7 / 2/5	2/6 / 4/6	frequent/frequent	91%/32%	low/low
EEG abnormalities	diffuse waves 10/11		localized/asymmetrical	92%	<50%
Tumor	absent		absent	ovarian tumor etc.	thymoma etc.
Autoantibodies	anti-NAE Abs		absent	anti-NMDAR Abs	anti-VGKC complex Abs
Treatments	immune therapy		ACV	tumor removal/immune therapy	immune therapy
Response to treatments	excellent (10/14)		60%	slow but good	good
Relapse	1/7	3/7	rare	15%	2/18

GluR 抗体を有する脳炎・脳症が、静岡てんかん・神経医療センターの高橋らにより報告されている<sup>9)</sup>。Dalmau らの抗 NMDA 抗体は、NMDA 受容体の二つのサブユニットの立体構造を認識する複合抗原に対する抗体であるのに対して、高橋らの抗 GluR 抗体は、それぞれの単独のサブユニットに対する自己抗体である<sup>9)</sup>。抗体の特性からいえば厳密にはことなる疾患群に対応している点に注意が必要である。

2004 年に、オックスフォード大の Vincent らによって、辺縁系脳炎患者の一部に、抗 VGKC 抗体を有する一群があることがはじめて報告された<sup>5)</sup>。後に、自己抗体が認識する抗原は、VGKC そのものではなく VGKC と複合体を形成している LGI1 あるいは Caspr2 であることが明らかにされた<sup>6)7)</sup>。

細胞内抗原に対する自己抗体性辺縁系脳炎（脳症）の一つとして橋本脳症があげられる。筆者らが解析した抗 NAE 抗体陽性の辺縁系脳炎型橋本脳症 14 例の臨床的特徴をふくめて、単純ヘルペス脳炎、NMDAR 脳炎、VGKC 複合体脳炎の臨床的鑑別を示す（Table 1）。いずれの疾患も急性から亜急性に記憶障害や精神症状を呈するが、臨床的特徴や治療法の選択や効果は疾患ごとにことなる。

### 小脳失調と自己抗体

細胞内抗原を標的とする自己抗体性脳炎としては、傍腫瘍性、非腫瘍性を問わず小脳失調を主徴とするものも多い。自己免疫性小脳失調症としては、1) 傍腫瘍性小脳変性症（抗 Yo など）、2) オプソクロノス・ミオクロノス症候群（抗

Ri など）、3) 抗 GAD 抗体関連失調症、4) グルテン失調症 / Celiac 病（抗 Gliadin, TG2）、5) 失調型橋本脳症（抗 NAE）<sup>10)</sup> が存在する。水澤らによる自己免疫性小脳失調症の厚生労働省の調査研究班による全国調査では、全体の 21%、非腫瘍性の 43% が橋本脳症であった。橋本脳症は様々な臨床病型を呈するが、16% で進行性純粋小脳失調を主徴とすることから、脊髄小脳失調症との鑑別も重要である。自己免疫性小脳失調症の臨床的特徴を比較したものを示す（Table 2）。小脳失調型の橋本脳症では、眼振を欠くことが多く、頭部 MRI 上での小脳萎縮がめだたないという特徴がある。進行性の純粋小脳失調の鑑別疾患としてこれらの治療可能な自己免疫性小脳失調症可能性を念頭に置く必要がある。

### おわりに

各種の自己免疫性脳炎に特異的な自己抗体がみいだされ、血清での診断が可能となった。自己抗体の解析には適切な抗原と解析法の選択が必要であるとともに、臨床的意義を十分に理解する必要がある。とくに、辺縁系脳炎や進行性純粋小脳失調症を呈する疾患が多く、それぞれの自己抗体に関連した臨床的特徴をよく把握し、鑑別する必要がある。

※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。

Table 2 Clinical features of autoimmune cerebellar ataxia

	Hashimoto's encephalopathy			GAD	gliadin	Yo
	total n (%)	NAE (+) n (%)	NAE (-) n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total number	13	8	5	14	147	18
Number of women (%)	8 (62)	6 (75)	2 (40)	13 (93)	(50)	18 (100)
Mean age (year)	56	57	55	55	53	54
Insidious onset	8/13 (62)	5/8 (63)	3/5 (60)	13/14 (93)	n.d.	0 (0)
nystagmus	2/12 (17)	0/8 (0)	2/4 (50)	12/14 (86)	(80-)	15/15 (100)
Cerebellar signs						
Dysarthria	8/13 (62)	5/8 (62)	3/5 (60)	8/14 (57)	n.d.	15/15 (100)
Limb ataxia	9/13 (69)	4/8 (50)	5/5 (100)	12/14 (86)	(90-)	15/15 (100)
Truncal ataxia	13/13 (100)	8/8 (100)	5/5 (100)	14/14 (100)	(100)	15/15 (100)
Other symptoms	7/13 (54)	5/8 (62)	2/5 (20)	4/14 (29)	(60-)	(60-)
Elevated proteins in the CSF	1/13 (8)	0/8 (0)	1/5 (20)	n.d.	n.d.	5/13 (38)
Cerebellar trophy on MRI	5/13 (38)	2/8 (25)	3/5 (60)	8/14 (57)	(60-)	n.d.
Slow waves on EEG	4/11 (36)	3/7 (43)	1/4 (25)	n.d.	n.d.	n.d.
Cerebellar hypoperfusion on SPECT	5/10 (50)	2/5 (40)	3/5 (60)	n.d.	n.d.	n.d.
Immunotherapy effectiveness	13/13 (100)	8/8 (100)	5/5 (100)	n.d.	数例	n.d.

Cited from reference 10.

## 文 献

- 1) Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Dalmau J. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. *Neurology* 2011;77:179-189.
- 2) Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011;10:63-74.
- 3) Lai M, Hughes EG, Peng X, et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol* 2009;65:424-434.
- 4) Boronat A, Sabater L, Saiz A, et al. GABA(B) receptor antibodies in limbic encephalitis and anti-GAD-associated neurologic disorders. *Neurology* 2011;76:795-800.
- 5) Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004;127:701-712.
- 6) Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, et al. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol* 2010;9:776-785.
- 7) Lancaster E, Huijbers MG, Bar V, et al. Investigations of caspr2, an autoantigen of encephalitis and neuromyotonia. *Ann Neurol* 2011;69:303-311.
- 8) Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007;61:25-36.
- 9) 高橋幸利, 最上友紀子, 高山留美子ら. 辺縁系脳炎とグルタミン酸受容体抗体. *Brain Nerve* 2010;62:827-837.
- 10) Matsunaga A, Ikawa M, Fujii A, et al. Hashimoto's encephalopathy as a treatable adult-onset cerebellar ataxia mimicking spinocerebellar degeneration. *Eur Neurol* 2012;69:14-20.

**Abstract****Autoimmune Encephalitis and its related-disorders**Makoto Yoneda, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup><sup>1)</sup>Faculty of Nursing and Social Welfare Science, Fukui Prefectural University

Over the last few years, various autoantibodies against cell surface or intracellular antigens were identified in association with several forms of encephalitis, *i.e.* autoimmune encephalitis. Immunoprecipitation and sequence analysis of the target protein (proteomics) provided the identification of the antigens corresponding to autoantibodies in autoimmune encephalitis. Appropriate preparation of antigens (synthesized peptides, or recombinant proteins prepared in *E.coli* or cultured mammalian cells) and assay systems (immunoblot, ELISA, immunoprecipitation or cell-based assay) should be selected for detection of each autoantibodies.

Limbic encephalitis characterized by psychosis, dementia, seizures and abnormal movements is a common form of autoimmune encephalitis. Autoantibodies against the NMDA receptor, the AMPA receptor or the VGKC complex (LGI1 and Caspr2) were identified in limbic encephalitis with or without tumor association. Especially, limbic encephalitis associated with anti-NMDA receptor and ovarian teratoma became a distinct neurologic disorder to date.

The intracellular antigens are also involved in several forms of encephalitis. Cerebellar ataxia is a common form of autoimmune encephalitis (cerebellitis). The autoimmune cerebellar ataxia consists of paraneoplastic ataxia (anti-Yo etc.), anti-GAD-autoantibodies associated ataxia, gluten ataxia (anti-gliadin) and ataxic form of Hashimoto's encephalitis (anti-NAE).

The early and accurate diagnosis of autoimmune encephalitis is important because most patients show responses to immunotherapy.

(Clin Neurol 2013;53:1059-1062)

**Key words:** autoimmune, encephalitis, autoantibodies, limbic, ataxia