傍腫瘍性自己免疫性脳炎

100

傍腫瘍性自己免疫性脳炎は、腫瘍の遠隔効果として発症する脳炎・脳症である。髄液検査や画像検査で異常を認めないこともあり、しばしば診断に難渋し治療開始が遅れることも少なくない。また、様々な精神・神経症状の出現が腫瘍の発見に先立つことも多く、常に腫瘍の合併を念頭に置き、診療を進める必要がある。時に、神経と腫瘍に共通する抗原を認識する特異的な自己抗体が、神経細胞内もしくは細胞膜・細胞外抗原に対する自己抗体として検出されることがあり、診断マーカーとして重要である。また、抗体と背景腫瘍の間には一定の傾向がみられることから、腫瘍マーカーとしても重要である。合併腫瘍に対する治療が自己免疫性脳炎の治療としても優先される。

木村 暁夫
犬塚 貴

〔日内会誌 106：1564～1570, 2017〕

Key words 抗神經抗体, 自己免疫性腦炎, 邊緣系腦炎, 傍腫瘍性神經症候群

はじめに

自己免疫性脳炎は、その病態に自己免疫学的な機序が介在する脳炎・脳症である。時に腫瘍を合併し（腫瘍随伴性）、その遠隔効果、すなわち傍腫瘍性神経症候群（paraneoplastic neurological syndrome：PNS）の一病型として発症することが知られている。PNSとは、腫瘍に関連する神経筋障害のうち、腫瘍の直接浸潤や転移、栄養・代謝・凝固障害、化学療法や放射線治療の副作用、日和見感染によらず、免疫介在性の機序によるものをいう。傍腫瘍性免疫介在性の病態としては、神経抗原を異所性に発現した腫瘍に対する液性免疫反応（自己抗体）と細胞性免疫反応（細胞傷害性T細胞）が自己の神経組織を傷害するという仮説が一般的である。

重要な点として、PNSでは自己抗体の種類、神経症候、背景腫瘍におおよそ一定の関係があることが挙げられる。つまり、自己抗体の検出は、PNSの診断に大きく寄与すると同時に、合併する腫瘍とその局在や組織型を類推できる場合もある。また、自己抗体に関しては、抗Hu抗体・抗Ma2抗体等細胞内抗原を認識する抗体と、抗N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体抗体等シナプス受容体やイオンチャンネル等の細胞膜表面抗原に対する抗体に大別される。細胞内抗原を認識する自己抗体陽性脳炎に比べ、細胞膜表面抗原を認識する自己抗体陽性脳炎は、腫瘍とは無関係に発症することもある。しかし、いずれの自己免疫性脳炎においても、早期の腫瘍検索と腫瘍に対する治療が重要であることに変わりはない。また、細胞内抗原を認識する自己抗

岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野

Encephalitis/encephalopathy in disorders of internal medicine. Topics : IV. Paraneoplastic autoimmune encephalitis.

Akio Kimura and Takashi Inuzuka : Department of Neurology and Geriatrics, Gifu University Graduate School of Medicine, Japan.

表1 自己免疫性脳炎で検出される主な自己抗体、臨床病型、随伴腫瘍（文献1より改変）

自己抗体	主な臨床病型	抗体検出法	腫瘍合併頻度	主な腫瘍の種類
細胞内抗原を認識する自己抗体				
Hu (ANNA1)	辺縁系脳炎 脳・脊髄炎	Western blot	>95%	Small-cell lung carcinoma
Ma2	辺縁系脳炎 脳幹脳炎	Western blot	>95%	Testicular seminoma
GAD	辺縁系脳炎 小脳失調症	Radioimmunoassay	—	Thymoma, small-cell lung carcinoma
シナプス受容体に対する自己抗体				
NMDA receptor	抗NMDAR 脳炎	Cell-based assay	年齢・性別により異なる	Ovarian teratoma
AMPA receptor	辺縁系脳炎	Cell-based assay	65%	Thymoma, small-cell lung carcinoma
GABA _B receptor	辺縁系脳炎	Cell-based assay	50%	small-cell lung carcinoma
GABA _A receptor	脳炎	Cell-based assay	<5%	Thymoma
mGluR5	脳炎	Cell-based assay	70%	Hodgkin's lymphoma
Dopamine 2 receptor	基底核脳炎	Cell-based assay	0%	
イオンチャンネルやその他の細胞表面蛋白に対する自己抗体				
LGI1 ^{注)}	辺縁系脳炎	Cell-based assay	5-10%	Thymoma
CASPR2 ^{注)}	Morvan 症候群 辺縁系脳炎	Cell-based assay	20-50%	Thymoma
DPPX	脳炎	Cell-based assay	<10%	Lymphoma
MOG	ADEM	Cell-based assay	0%	
GQ1b	Bickerstaff 型 脳幹脳炎	ELISA	0%	

注) 抗LGI-1抗体と抗CASPR2抗体は抗VGKC複合体抗体に含まれる。

体陽性脳炎は、主に細胞性免疫機序を介するため治療反応性に乏しいのに対し、細胞膜表面抗原を認識する自己抗体陽性脳炎は、抗体が病態に直接的に関与する可能性が想定されており、免疫療法が奏効しやすい特徴がある。そのため、抗体が細胞内抗原に対するものか、細胞膜表面を抗原とするものかを意識しながら、臨床的にも対処する必要がある。表1に自己免疫性脳炎において検出される主な自己抗体の種類、臨床病型、随伴腫瘍をまとめる¹⁾。また、以下に傍腫瘍性自己免疫性脳炎の代表的な臨床病型である抗NMDA受容体脳炎と自己免疫性辺縁系脳炎につき述べる。

1. 抗NMDA受容体脳炎

抗NMDA受容体脳炎は、自己免疫性脳炎の中で頻度も多く、その臨床像が比較的明らかにされている。Titulaerらの抗NMDA受容体脳炎患者577例の臨床像をまとめた報告によると²⁾、1～85歳と幅広い年齢層で本疾患はみられたが、発症年齢の中央値は21歳と若年者に多く、性別では女性が81%を占めている。腫瘍の合併率は全体の38%で、そのうちの97%が女性であった。女性全体では46%に腫瘍を合併し、合併腫瘍の内訳は、卵巣奇形腫が94%と圧倒的に多い。一方、男性例では、精巣胚細胞腫、小細胞肺癌がみられ、腫瘍随伴率は5%と少ない。主な臨床症状は、行動・認知の障害、記憶障害、発語障

害、痙攣発作、不随意運動、意識障害、自律神経症状（体温上昇・頻脈・徐脈・血圧上昇・発汗過多・唾液分泌亢進）、中枢性低換気である。不随意運動は通常、治療抵抗性で、プロポフォールやミダゾラム等の持続静注を必要とすることが多い。診断は特徴的な臨床症状と抗NMDA受容体抗体の検出により行われるが、抗体は髄液で検出されることが重要である。抗NMDA受容体抗体の検出に関しては、cell based assayで行われるが、現在、コマーシャルベースで測定可能である（詳細は（株）コスミックコーポレーションホームページ内の受託測定参照）。髄液検査では79%に軽度の細胞数や蛋白量の上昇がみられるとされ、約60%の症例でオリゴクローナルバンドが陽性となる。頭部MRI（magnetic resonance imaging）に関しては、異常を認めるのはわずか33%である。脳波検査に関しては、90%にびまん性徐波の混入がみられ、発作波を認めるのは23%程度とされる。治療において、早期に卵巣奇形腫の検索が必要であり、一般的に骨盤MRI、CT（computed tomography）、超音波検査が行われるが、PET（positron emission tomography）検査は無効である。抗NMDA受容体抗体はNMDA受容体に架橋結合し、内在化させ、シナプス後膜の受容体数を減少させることにより、NMDA受容体の機能低下をもたらすと考えられている。現在、抗NMDA受容体脳炎の治療法として用いられるのは、第一選択療法として、ステロイドパルス、IVIg（intravenous immunoglobulin）、単純血漿交換であり、第二選択療法としてリツキシマブとシクロホスファミドである。Dalmauらの提唱する治療アルゴリズム³⁾では、抗NMDA受容体抗体が陽性であれば積極的に腫瘍の検索を行い、腫瘍があれば早急に腫瘍切除と第一選択療法を、腫瘍がなければ第一選択療法を行う。開始4週後に、治療反応性を評価し、反応が得られない症例に対しては、積極的に第二選択療法を行うことが推奨されている。しかし、抗NMDA受容体脳炎では、免疫

療法を集約的に行う一方で、激しい不随意運動に対する治療や中枢性低換気に対する人工呼吸器管理のため、鎮静薬、静脈麻酔薬、筋弛緩薬を使用することも多く、感染症や血栓症が合併症として問題となる。免疫療法を行うにあたり、これらの合併症の予防及び治療が極めて重要といえる。また、一部に再発例もみられる。

表2に抗NMDA受容体脳炎の診断クライテリアを示す¹⁾。

2. 自己免疫性辺縁系脳炎

辺縁系脳炎は、単純ヘルペス脳炎等のウイルス性脳炎以外にも、自己免疫機序を介して発症することが知られており、辺縁系症状を呈することが多いヘルペスウイルス脳炎と区別するため、自己免疫性辺縁系脳炎は非ヘルペス性辺縁系脳炎と呼ばれることもある。また、辺縁系脳炎は、古典的傍腫瘍症候群の病型の1つでもあり、その場合、傍腫瘍性辺縁系脳炎とも呼ばれている。臨床的には、急性～亜急性に進行する意識障害、気分障害、記憶障害、痙攣発作等を呈する。髄液検査では、60～80%の患者で軽度から中等度のリンパ球優位の細胞増多を、約半数でIgG indexの上昇もしくはオリゴクローナルバンドが陽性となるが、髄液検査に異常を認めないこともある¹⁾。頭部MRIでは、時に辺縁系に異常信号病変を認める。辺縁系異常信号病変は、片側性病変と両側性病変があるが、片側性の場合は単純ヘルペス脳炎、痙攣発作、グリオーマ等の可能性もあり、注意が必要である。その一方、両側性病変の場合は、特異的な自己抗体が検出されない症例でも自己免疫性である可能性が高い。自己免疫性辺縁系脳炎確定診断基準を表3に示す¹⁾。また、自己免疫性辺縁系脳炎で検出される主な自己抗体と抗体別の臨床像の特徴、背景腫瘍につき、以下に述べる。

表2 抗NMDA受容体脳炎の診断基準 (文献1より改変)

- I. 抗NMDA受容体脳炎 (Probable)
 下記の3項目全てが揃うことにより診断される
1. 下記主要6症状のうちの少なくとも4つの症状が急性 (少なくとも3か月以内) に発症する
 - 精神行動異常もしくは認知機能障害
 - 発語障害 (pressured speech, verbal reduction, mutism)
 - 痙攣発作
 - 運動障害, ジスキネジア, 固縮, 異常姿勢
 - 意識障害
 - 自律神経障害もしくは中枢性低換気
 2. 下記検査結果のうち少なくとも1つが該当する
 - 脳波異常 (focal or diffuse slow, disorganised activity, epileptic activity, extreme delta brush^{注1)})
 - 髄液細胞増多もしくはオリゴクローナルバンド陽性
 3. その他の鑑別疾患が除外できる
 奇形腫の存在があれば, さらに診断は裏付けされる
- II. 抗NMDA受容体脳炎 (Definite)
 上記1の主要6症状のうちの1症状以上を合併し, IgG抗NMDA受容体抗体 (抗GluN1抗体)^{注2)} が陽性であり, その他鑑別疾患が除外できる

^{注1)} 前頭葉優位に, 1~2 Hzの規則性のあるδ波をみとめ, その上に20~30 Hzのβ波が乗った波形.

^{注2)} 抗体の検出は髄液で行われるべきである. もし血清のみの場合は, cell-based assayに加え, live neuronもしくは免疫組織化学的にも抗体の存在が確認される必要がある.

表3 自己免疫性辺縁系脳炎確定診断基準 (文献1より改変)

- 以下4項目すべてが合致する場合に診断がなされる^{注1)}
1. 作業記憶障害, 痙攣発作, 辺縁系の障害を示唆する精神症状が亜急性に発症し進行する (3か月以内の急速な進行)
 2. MRI T2強調Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) 画像にて内側側頭葉に限局する両側性辺縁系病変をみとめる^{注2)}
 3. 下記検査の少なくとも1つを認める
 - 髄液細胞増多 (白血球数 $>5/\text{mm}^3$)
 - 脳波検査にて側頭葉を含む領域に, てんかん波もしくは徐波の出現
 4. その他の鑑別疾患が除外できる

^{注1)} 上記1~3のうちの1つが合致しなくても, 細胞膜表面抗原もしくは細胞内抗原に対する抗神経抗体が検出された場合にはdefiniteと診断することが可能である.

^{注2)} ^{18}F -Fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) PETでも診断可能である. MRIで側頭葉内側が正常に見える部位においてもFDGの取り込み亢進がみられる.

1) 抗Hu抗体

抗Hu抗体陽性のPNSでは, 辺縁系脳炎, 脳・脊髄炎, 運動性あるいは自律神経性ニューロパチー等の多彩な症候を単独あるいは組み合わせで生じ, Hu症候群とも呼ばれる. 200例の解析⁴⁾では, 男性が75%と多く, 発症年齢の中央値は63歳 (28~82歳) と高齢で, 腫瘍が同定された患者の66%は小細胞肺癌であった. 200例のうち, 辺縁系脳炎は小脳失調と同様10%程度で, 感覚性もしくは運動性ニューロパチーが多

く, 約60%であった. 約7割の症例で, 神経症候が腫瘍の発見に先行し, 予後は1年生存率が47%, 5年生存率は12%と不良であった. 重篤な神経症候に関連した死亡が60%と高い. 年齢, 診断時の神経症候の重症度, 神経障害の範囲, 治療の有無が予後と相関する. ごく早期の免疫療法が施行された一部の例を除き, 一般的に予後は不良である.

2) 抗Ma2抗体

本抗体陽性脳炎では, 約70%に辺縁系脳炎,

66%に脳幹症候, 34%に間脳症候が単独あるいは重なって認められている。具体的には眼球運動, 特に垂直性眼球運動障害や構音障害, レム睡眠行動異常症や過眠, ナルコレプシー, カタプレキシ, 過食症等である⁵⁾。傍腫瘍性辺縁系脳炎患者50例の解析では, 14%が抗Ma2抗体陽性と報告されている⁶⁾。背景腫瘍としては, 50歳未満では精巣腫瘍が圧倒的に多く, 腫瘍の検索には精巣エコーが特に有用である。高齢者や女性では乳癌や非小細胞肺癌も念頭に置く必要がある。

3) 抗glutamic acid decarboxylase (GAD) 抗体

本抗体は, 辺縁系脳炎以外にも小脳失調症, スティッフ・パーソン症候群, オブソクロヌス・ミオクロヌス症候群等で検出されることが報告されている⁷⁾。一方, 健常者の1%及び1型糖尿病患者の80%の血清においても低力価で抗体が陽性となることがあり, 自己免疫性神経疾患と関連するのは高力価の抗GAD抗体である¹⁾。また, 髄液中においても抗体が確認されるか, 髄液オリゴクローナルバンドが陽性であることも神経症状との関連性を支持する根拠となる。傍腫瘍性の抗GAD抗体陽性脳炎15例の検討では, このうちの5例が辺縁系脳炎の臨床症状を呈した。また, 合併腫瘍の内訳は, 肺癌6例(小細胞癌4例), 胸腺腫4例, 乳癌2例, 膵臓癌2例, 非Hodgkinリンパ腫1例であった。抗GAD抗体陽性の辺縁系脳炎の患者は, 50歳以上で同時に抗gamma-aminobutyric acid_B(GABA_B)受容体抗体合併例が多いことが報告されている⁸⁾。

4) 抗voltage-gated potassium channel (VGKC) 複合体抗体

抗VGKC複合体抗体は, VGKCそのものに対する抗体と, VGKCと複合体を形成する分子に対する抗体の総称である。最近の研究により, 抗体は主にVGKCサブユニットそのものを標的とするよりも, VGKCと複合体を形成する分子を標的

とすることの方が多くことが明らかにされた。主な標的抗原はLeucine-rich glioma inactivated protein 1 (LGI-1)⁹⁾とcontactin associated protein 2 (Caspr-2)¹⁰⁾である。LGI1は, 神経細胞に特異的に発現する分泌蛋白質であり, シナプス間隙でADAM22, ADAM23と複合体を形成している。前シナプスでは, ADAM23を介して固定され, 後シナプスでは, ADAM22を介してAMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid) 型グルタミン酸受容体と複合体を形成し, シナプス間での情報伝達を調整していると想定されている。また, Caspr-2は, 中枢・末梢神経のjuxtaparanodeでのVGKC等の分子の集積に関わる蛋白である。臨床的には, 抗LGI-1抗体関連疾患は, 主に辺縁系脳炎とfacio-brachial dystonic seizure (FBDS) という同側の顔面と上肢に局限するジストニア様の痙攣発作を呈するとされている。一方, 抗Caspr-2抗体関連疾患に関しては, 38例のうち, 辺縁系脳炎が42%と最も多く, Morvan症候群29%, Isaacs症候群等の末梢神経過興奮症候群13%, 小脳失調症8%と多様な臨床症状を呈することが報告されている¹¹⁾。また, この報告では11%に抗LGI-1抗体を合併し, 腫瘍に対する治療もしくは免疫療法により93%が改善したが, 25%に再発がみられた。関連する腫瘍は, 胸腺腫が最も多く, Morvan症候群では約50%, Isaacs症候群で約20%に認められる。その一方, 辺縁系脳炎では稀とされているが¹²⁾, その他の腫瘍の合併例の報告もあり, 腫瘍検索は重要である。

5) AMPA受容体脳炎

抗AMPA受容体脳炎は, 通常辺縁系脳炎の臨床像を呈する。Höftbergerらの22例の検討では, 年齢の中央値は62歳で女性に多く, 傍腫瘍性が64%と報告されている¹³⁾。腫瘍の内訳は肺癌・胸腺腫・乳癌・卵巣奇形腫であり, AMPA受容体以外の神経抗原(GABA_B受容体, SOX1, NMDA受容体, CRMP5, amphiphysin) に対する

自己抗体を合併した症例が7例であった。治療と予後に関しては、臨床情報の得られた21例のうち、5例が腫瘍に対する治療ないし免疫療法が奏効し、10例が一部改善、6例は改善が得られなかった。死亡例は5例で全例が腫瘍合併例であった。また、その他の抗神経抗体の合併が、予後不良の予測因子であり、本疾患においては、腫瘍検索と同様、その他の抗神経抗体の検索も重要である。抗AMPA受容体抗体は、AMPA受容体と結合し、シナプスにおけるAMPA受容体のクラスター数の減少をもたらすことにより、受容体の機能低下を引き起こすと考えられている。

6) 抗GABA_B受容体脳炎

抗GABA_B受容体脳炎の主要な臨床病型は辺縁系脳炎であり、初期より重度の痙攣発作を来することが特徴とされる¹⁴⁾。男女ともに発症し、約半数で腫瘍を合併する。主な合併腫瘍は小細胞肺癌である。しばしばその他の自己抗体（抗TPO抗体、抗GAD65抗体、抗SOX1抗体、抗VGCC

抗体）が陽性となることが知られている。

おわりに

自己免疫性脳炎は、傍腫瘍性以外にも非傍腫瘍性のものもあり、両者にまたがって神経細胞内もしくは膜表面抗原に対する自己抗体が患者血清・髄液から検出され、診断マーカーとして重要である。一方、抗体陰性例の存在や、現時点において抗体検索のほとんどが保険適応外であり、一部の研究機関でしか測定できない抗体も多く、診断に難渋することも珍しくない。今後、新たな抗体検出方法の向上や検査体制の整備が重要と考える。また、精神疾患・認知症・てんかん患者の一部においても、これら自己免疫性脳炎に関連する自己抗体が検出されることもあり、今後、自己免疫性脳炎の臨床スペクトラムと免疫療法対象患者の拡大につながる可能性が想定される。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Graus F, et al : A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 15 : 391–404, 2016.
- 2) Titulaer MJ, et al : Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis : an observational cohort study. *Lancet Neurol* 12 : 157–165, 2013.
- 3) Dalmau J, et al : Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 10 : 63–74, 2011.
- 4) Graus F, et al : Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis : analysis of 200 patients. *Brain* 124 : 1138–1148, 2001.
- 5) Dalmau J, et al : Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain* 127 : 1831–1844, 2004.
- 6) Gultekin SH, et al : Paraneoplastic limbic encephalitis : neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 123 : 1481–1494, 2000.
- 7) Ariño H, et al : Paraneoplastic Neurological Syndromes and Glutamic Acid Decarboxylase Antibodies. *JAMA Neurol* 72 : 874–881, 2015.
- 8) Boronat A, et al : GABA (B) receptor antibodies in limbic encephalitis and anti-GAD-associated neurologic disorders. *Neurology* 76 : 795–800, 2011.
- 9) Lai M, et al : Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels : a case series. *Lancet Neurol* 9 : 776–785, 2010.
- 10) Irani SR, 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* 133 : 2734–2748, 2010.
- 11) van Sooderend A, et al : The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease. *Neurology* 87 : 521–528, 2016.
- 12) 渡邊 修 : VGKC複合体抗体関連脳症とその周辺疾患. *Brain Nerve* 68 : 1011–1023, 2016.
- 13) Höftberger R, et al : Encephalitis and AMPA receptor antibodies : Novel findings in a case series of 22 patients. *Neurology* 84 : 2403–2412, 2015.
- 14) Lancaster E, et al : Antibodies to the GABA (B) receptor in limbic encephalitis with seizures : case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol* 9 : 67–76, 2010.