

Journal Club

原因不明のてんかん症例における
脳神経に対する自己抗体の陽性頻度

2017/7/25

東京ベイ・浦安市川医療センター

藤本 佳久

本日の論文

Research

JAMA Neurology | **Original Investigation**

Neurological Autoantibody Prevalence in Epilepsy of Unknown Etiology

Divyanshu Dubey, MD; Abdulradha Alqallaf, MD; Ryan Hays, MD; Matthew Freeman, MD; Kevin Chen, MD; Kan Ding, MD; Mark Agostini, MD; Steven Vernino, MD, PhD

JAMA Neurol. 2017 Apr 1;74(4):397-402.

PMID: 28166327

Introduction

てんかん重積を呈する症例の20%は原因不明である。

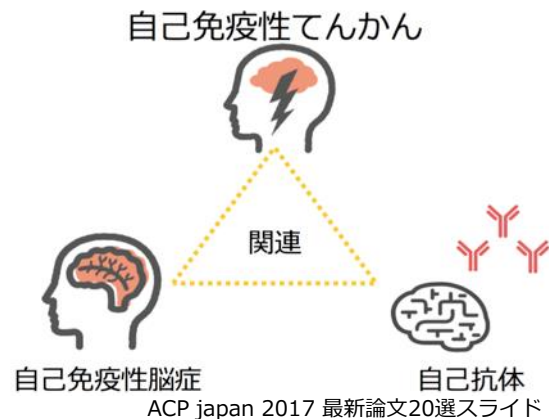
Neurology. 2015 Nov 3;85(18):1604-13.
PMID: 26296517



この中に、免疫系の異常によって神経障害が生じ、てんかんを誘発している場合がある。

近年、神経系への自己抗体、自己免疫性脳炎、てんかん、との関連が指摘されている。

Arch Neurol. 2012 May;69(5):582-93.
PMID: 22451162



New-onset refractory status epilepticus (NORSE)

Neurology. 2015 Nov 3;85(18):1604-13. doi: 10.1212/WNL.0000000000001940. Epub 2015 Aug 21.

New-onset refractory status epilepticus: Etiology, clinical features, and outcome.

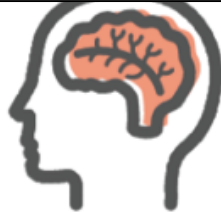
Gaspard N¹, Foreman BP², Alvarez V², Cabrera Kang C², Probasco JC², Jongeling AC², Meyers E², Espinera A², Haas KF², Schmitt SE², Gerard EE², Gofton T², Kaplan PW², Lee JW², Legros B², Szaflarski JP², Westover BM², LaRoche SM², Hirsch LJ²; Critical Care EEG Monitoring Research Consortium (CCEMRC). PMID: 26296517

本来健康な症例に生じ、早期に(48時間以内に)
原因が特定できない長期間継続する難治性てんかん

Etiology(様々な検査後の最終診断)	No.(%)
原因不明	67(52%)
自己免疫性脳炎関連自己抗体	25(19%)
傍腫瘍症候群関連自己抗体	23(18%)
感染(ウイルスなど)	10(8%)
その他	5(4%)

Syndrome		Diagnostic assay	Frequency of cancer	Main type of cancer
神経細胞内抗原を標的とする抗体				
Hu (ANNA1) ^{8*}	Limbic encephalitis	Western blot	>95%	Small-cell lung carcinoma
Ma2 ⁹	Limbic encephalitis [†]	Western blot	>95%	Testicular seminoma
GAD ¹⁰	Limbic encephalitis [‡]	Radioimmunoassay	25% [§]	Thymoma, small-cell lung carcinoma
シナプス受容体を標的とする抗体				
NMDA receptor ¹¹	Anti-NMDA receptor encephalitis	Cell-based assay	Varies with age and sex	Ovarian teratoma [¶]
AMPA receptor ¹²	Limbic encephalitis	Cell-based assay	65%	Thymoma, small-cell lung carcinoma
GABA _B receptor ¹³	Limbic encephalitis	Cell-based assay	50%	Small-cell lung carcinoma
GABA _A receptor ¹⁴	Encephalitis	Cell-based assay	<5%	Thymoma
mGluR5 ¹⁵	Encephalitis	Cell-based assay	70%	Hodgkin's lymphoma
Dopamine 2 receptor ¹⁶	Basal ganglia encephalitis	Cell-based assay	0%	..
神経細胞膜表面抗原を標的とする抗体				
LGI1 ¹⁷	Limbic encephalitis	Cell-based assay	5–10%	Thymoma
CASPR2 ¹⁸	Morvan's syndrome ^{//} or limbic encephalitis	Cell-based assay	20–50%	Thymoma ^{**}
DPPX ¹⁹	Encephalitis ^{††}	Cell-based assay	<10%	Lymphoma
MOG ^{20‡‡}	Acute disseminated encephalomyelitis	Cell-based assay	0%	..
Aquaporin 4 ^{21‡‡}	Encephalitis	Cell-based assay	0%	..
GQ1b ²²	Bickerstaff's brainstem encephalitis	ELISA	0%	

原因不明のてんかん重積の中には 免疫抑制療法で改善が見込める症例がある



原因不明のてんかん重積

ヘルペス

傍感染性

傍腫瘍性

膠原病関連

その他のウィルス

分類不能



自己抗体

NMDA受容体抗体

VGKC複合体抗体

AMPA受容体抗体

GABA受容体抗体

Glycine受容体抗体

GAD抗体

Ma-2抗体

Hu抗体

...

免疫抑制治療が奏効

Arch Neurol. 2012 May;69(5):582-93. [Lancet Neurol. 2013 Feb;12\(2\):157-65.](#)

PMID: 22451162

PMID: 23290630

ACP japan 2017 最新論文20選スライド

FULL-LENGTH ORIGINAL RESEARCH

Prevalence of neurologic autoantibodies in cohorts of patients with new and established epilepsy

*Tanja Brenner, ††Graeme J. Sills, *§Yvonne Hart, ¶Stephen Howell, *Patrick Waters, ‡Martin J. Brodie, *Angela Vincent, and *Bethan Lang

過去の研究では、てんかん症例での自己抗体の保有率は11%と報告されている。

Table 3. Prevalence of neurologic autoantibodies by categorical demographic and clinical characteristics

	n	VGKC	VGCC	GAD	NMDA-R	GLY-R	GLY-R/VGKC	Total	p-Value
Sex									
Male	221	13	0	2	4	6	0	25	ns
Female	195	7	0	5	3	5	1	21	
Epilepsy type									
Generalized	58	3	0	0	1	2	0	6	ns
Focal	321	14	0	7	5	9	1	36	
Unclassified	37	3	0	0	1	0	0	4	
Etiology ^a									
Genetic	1	0	0	0	0	0	0	0	<0.02
Structural/metabolic	144	5	0	3	0	1	0	9	
Unknown cause	176	9	0	4	5	8	1	26	

VGKC, voltage-gated potassium channel; VGCC, voltage-gated calcium channel; GAD, glutamic acid decarboxylase; NMDA-R, NMDA receptor; GLY-R, glycine receptor.

Results are expressed as the number of samples showing a positive titer in clinic and newly diagnosed cohorts combined. Statistical comparisons were performed by chi-square test or Fisher's exact test, as appropriate.

^aEtiology was explored in patients with focal epilepsy alone.

背景に、器質的、代謝性、遺伝性、のてんかんの原因となるものが含まれている。



临床上で知りたいのは、原因不明のてんかん症例での自己抗体の保有率である。

自己抗体の検出検査は、
(抗NMDAR抗体、抗VGKCc抗体、抗GAD65抗体など)

高価かつ保険適応外であり、
結果判定までに時間がかかる。



どのタイミングで、どの症例に、どの抗体を評価すべきか？

原因不明てんかん症例での
自己免疫性てんかんの要因となる自己抗体の陽性率は？

どのような症例で
自己抗体を計測すべきかを判断する指標はないか？

本日の論文

Research

JAMA Neurology | **Original Investigation**

Neurological Autoantibody Prevalence in Epilepsy of Unknown Etiology

Divyanshu Dubey, MD; Abdulradha Alqallaf, MD; Ryan Hays, MD; Matthew Freeman, MD; Kevin Chen, MD; Kan Ding, MD; Mark Agostini, MD; Steven Vernino, MD, PhD

JAMA Neurol. 2017 Apr 1;74(4):397-402.

PMID: 28166327

Patients inclusion

外来もしくは入院中の
(脳神経外来、一般病棟、集中治療室、てんかんモニター室)

新規発症のてんかん症例
原因不明のてんかん既往をもつ症例

期間:12ヶ月(2015/6/1～2016/6/1)

Patients exclusion

てんかんを誘発する要因がある症例

代謝性疾患

重度の腎不全、肝不全、アルコール多飲
高度の高血圧、高血糖、低血糖

器質的な脳障害

脳卒中、腫瘍、外傷、異所性、脳血管奇形
感染症や膿瘍、先天性奇形

遺伝的背景

染色体異常、遺伝性疾患、生来の疾患、など

* 特発性の正中や側頭葉の硬化症は除外しなかった

Interventions

published dataや経験に基づいて
臨床所見、MRI、脳脊髄検査を各々の症例について評価し、
APE score(antibody prevalence in epilepsy score)を
前向きに評価した。

- ・“自律神経障害”の項目に関して

長時間持続する頻脈/徐脈、多汗症

激しく不安定な血圧変動、心室性不整脈、心停止

起立性低血圧(立って3分以内に,sBP低下 ≥ 20 mmHg,dBP低下 ≥ 10 mmHg)

心疾患や自律神経障害の既往、薬剤性、hypovolemia、血漿交換、の
影響が考えられた場合は点数化しなかった

APE score

antibody prevalence in epilepsy score

Table 1. Components of the APE Score

Clinical Feature	Value ^a
New-onset, rapidly progressive mental status changes of 1-6 weeks, or new-onset seizure activity	1
Neuropsychiatric changes; agitation, aggressiveness, emotional lability	1
Autonomic dysfunction (presenting as labile blood pressure, labile heart rate, persistent tachycardia, postural hypotension)	1
Viral prodrome (runny nose, sore throat, low-grade fever), only to be scored in the absence of underlying malignancy	2
Facial dyskinesias or faciobrachial dystonic movements	2
Seizure refractory to at least 2 antiseizure medications	2
CSF findings consistent with inflammation (elevated CSF protein level >50 mg/dL and/or lymphocytic pleocytosis >5 cells/dL, if the total number of CSF RBCs is <1000 cells/dL) ^b	2
Brain MRI showing signal changes consistent with limbic encephalitis (medial temporal T2/FLAIR signal changes) ^b	2
Presence of underlying malignancy (excluding cutaneous squamous cell or basal cell carcinomas)	2
Total	15

APE score

antibody prevalence in epilepsy score

Table 1. Components of the APE Score

Clinical Feature		
New-onset, rapidly progressive mental status changes of 1-6 weeks, or new-onset seizure activity	1点	・ 急激な意識変容
Neuropsychiatric changes; agitation, aggressiveness, emotional lability		・ 神経精神症状
Autonomic dysfunction (presenting as labile blood pressure, labile heart rate, persistent tachycardia, postural hypotension)		・ 自律神経障害
Viral prodrome (runny nose, sore throat, low-grade fever), only to be scored in the absence of underlying malignancy	2点	・ 先行感染
Facial dyskinesias or faciobrachial dystonic movements		・ 顔面ジスキネジア
Seizure refractory to at least 2 antiseizure medications		・ 難治性痙攣
CSF findings consistent with inflammation (elevated CSF protein level >50 mg/dL and/or lymphocytic pleocytosis >5 cells/dL, if the total number of CSF RBCs is <1000 cells/dL) ^b		・ 髄液細胞増加
Brain MRI showing signal changes consistent with limbic encephalitis (medial temporal T2/FLAIR signal changes) ^b		・ MRI 辺縁系脳炎示唆
Presence of underlying malignancy (excluding cutaneous squamous cell or basal cell carcinomas)		・ 悪性腫瘍
Total	15	

研究で計測された自己抗体

てんかんに関与すると考えられている抗体

NMDAR抗体

VGKCc抗体

LGI1抗体(leucine-rich glioma-inactivated protein 1抗体)

GAD65抗体

GABA抗体(γ -aminobutyric acid type B抗体)、

AMPA抗体(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic抗体)

ANNA-1抗体(anti neuronal nuclear antibody type1抗体)

PCA-2抗体(Purkinje cell cytoplasmic antibody type 2抗体)

CRMP-5抗体(collapsin-response mediator protein 5抗体)

TPO抗体(thyroperoxidase抗体)

てんかんへの関与は考えられていない抗体

AGNA抗体(antigliial nuclear antibody)

PCA-1抗体、AChR抗体

ANNA-2抗体、ANNA-3抗体、PCA-Tr抗体

N-type calcium channel抗体、 P/Q-type calcium channel抗体

免疫療法を行うかどうか

自己抗体の検査結果を参考に、医師の裁量で判断

治療によるgood seizure outcome

初回フォロー時に、てんかん頻度が50%以上減少

- Approval

the institutional review board
at UT Southwestern Medical Center and Parkland Health
and Hospital System, Dallas, Texas

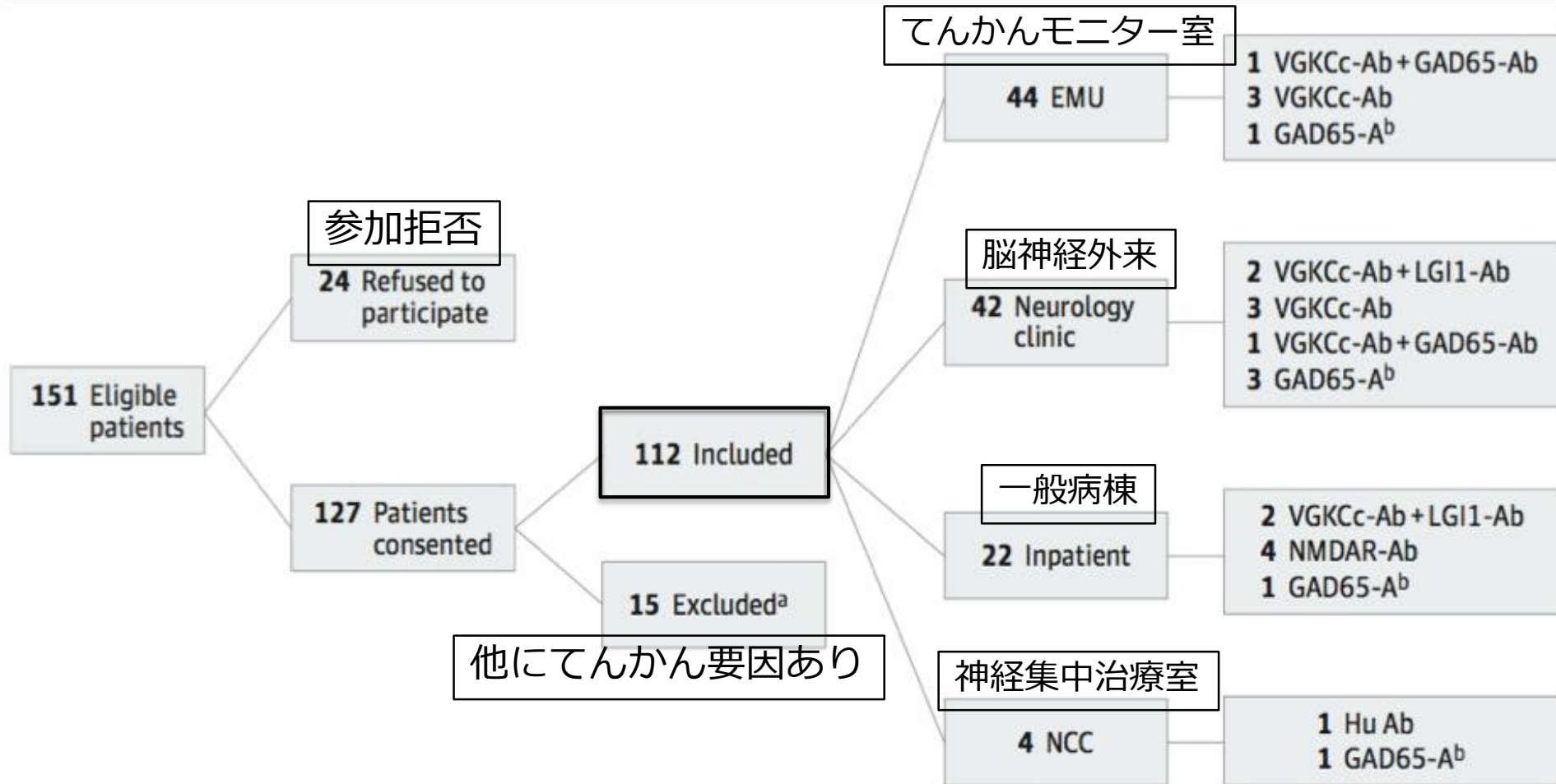
- Statistical Analysis

χ^2 検定、Fisher検定、Mann-Whitney検定
多変量回帰分析

Result

てんかんを呈した症例と自己抗体

Figure 1. Patient Selection, Enrollment, and Autoantibody-Positive Cases From Each Enrollment Location



評価された112人のうち、
35(31.2%)は新規発症てんかん、77(68.8%)は既往にてんかんあり

原因不明のてんかん症例での 自己抗体の内訳

検出された抗体		No.(%)
TPO抗体 (49.3-900IU/L)		15(13.4%)
GAD65抗体 (0.08-2904nmol/L)		14(12.5%)
VGKCc抗体 (0.22-8.88nmol/L) (LGI1抗体陽性:4(3.6%)含む)		12(10.7%)
NMDAR抗体 (1:480-1:3840nmol/L)		4(3.6%)
抗Hu抗体 (ANNA-1)		1(0.9%)
その他	P/Q type Ca channel抗体 AChR抗体 N-type Ca channel抗体	3(2.7%)

自己抗体陽性群から除外された症例

除外された症例/抗体	No.(%)
TPO抗体 (49.3-900IU/L)	11(9.8%)
GAD65抗体 (<20nmol/Lのもの)	5(4.5%)
その他 P/Q type Ca channel抗体 AChR抗体 N-type Ca channel抗体	3(2.7%)

※TPO抗体の自己免疫性てんかんに関する
病態生理と診断の役割が明確でないため
J Neurol Sci. 2013 Aug 15;331(1-2):67-71.
PMID: 23759502

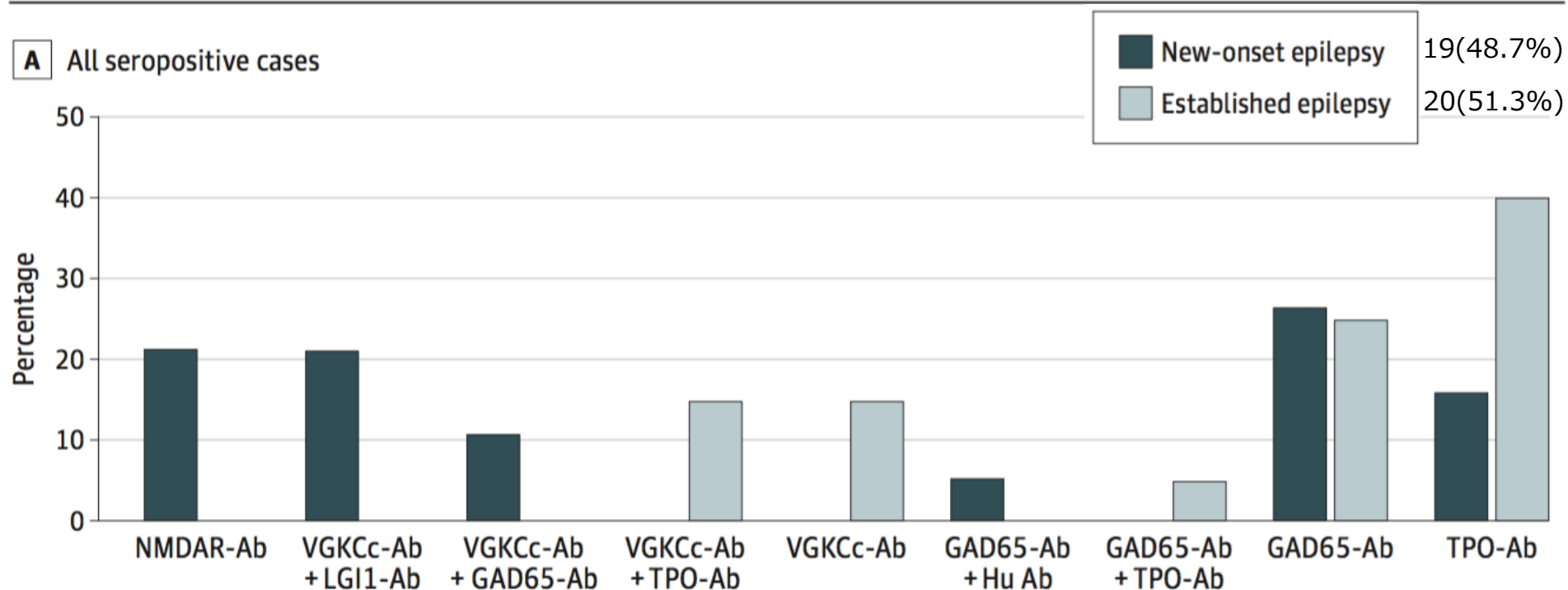
※GAD65抗体価が低い場合、
自己免疫性脳炎に対する特異度が低いため

→自己免疫性てんかんをより疑う症例の評価を行うため上記を除外した

自己抗体陽性であった39症例

TPO抗体とGAD65抗体(低値)を含む (全体の34.8%)

Figure 2. Distribution of Autoantibody Specificity by New-Onset Epilepsy and Established Epilepsy

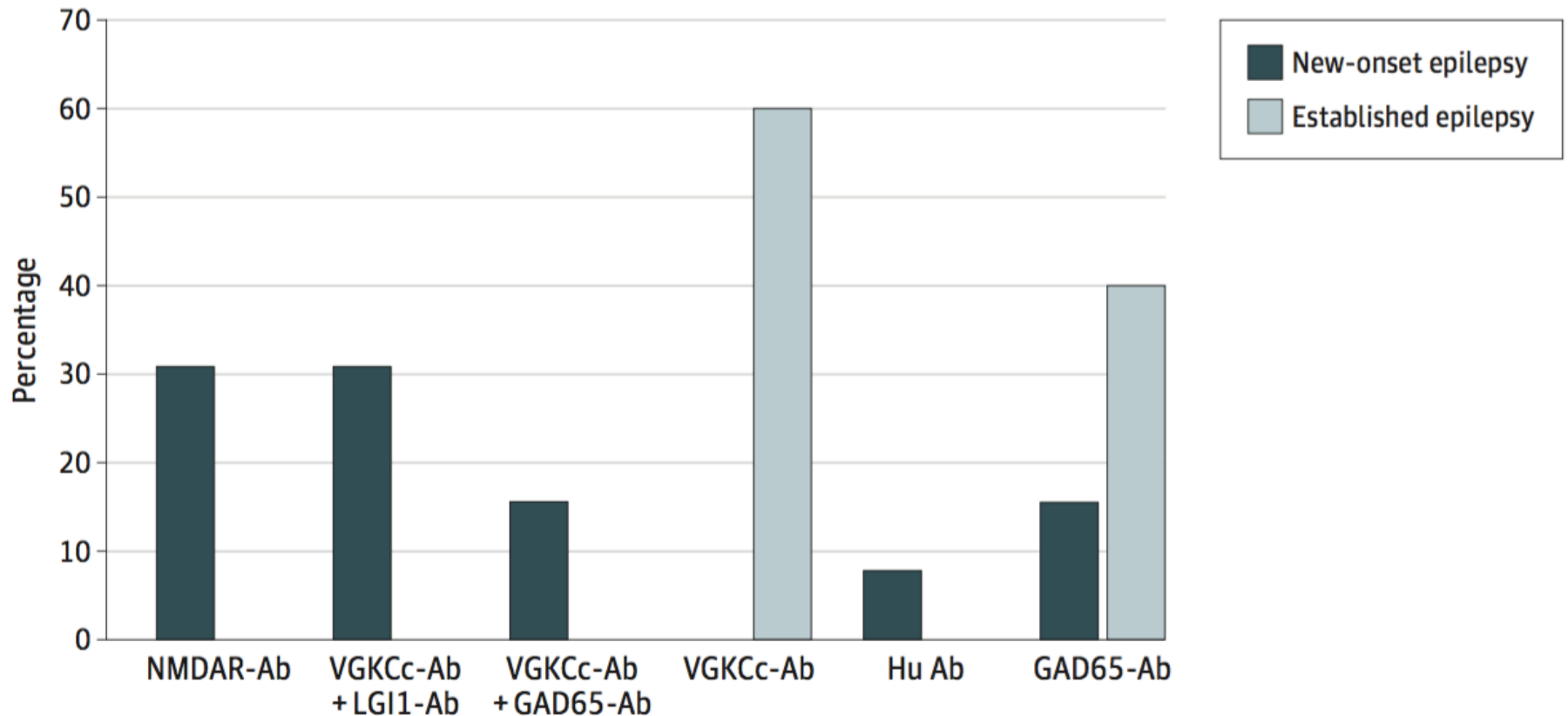


→原因不明のてんかん症例の34.8%で自己抗体が陽性となった

自己抗体陽性であった23症例

TPO抗体とGAD65抗体(低値)を除く (20.5%)

B Seropositive cases excluding TPO and low-titer GAD65-Abs



→原因不明のてんかん症例の20.5%で自己免疫性脳炎を疑う

Table 2. Comparison Between Antibody-Positive Cases and Antibody-Negative Cases

Variables	Antibody Cases, No. (%)		P Value
	Positive (n = 23)	Negative (n = 89)	
Age, median (range), y ^a	46 (19-76)	38 (17-80)	.11
Female ^b	7 (30.4)	46 (51.7)	.10
APE score			
Median (range) ^a	5 (1-11)	2 (0-12)	<.001
>4	19 (82.6)	17 (19.1)	<.001
New-onset seizures ^b	13 (56.5)	22 (24.7)	.004
Neuropsychiatric changes ^b	18 (78.3)	21 (23.6)	<.001
Autonomic dysfunction ^b	9 (39.1)	3 (3.4)	<.001
Viral prodrome ^b	7 (30.4)	3 (3.4)	.001
FBDS or facial dyskinesias ^b	4 (17.4)	3 (3.4)	.03
Refractory seizure ^b	12 (52.2)	62 (69.7)	.14
CSF findings consistent with inflammation ^b	5 (21.7)	8 (9.0)	.14
Medial temporal sclerosis FLAIR/T2 hyperintensity ^b	11 (47.8)	16 (18.0)	.002
Mesial temporal sclerosis ^b	8 (34.8)	15 (16.9)	.15
Malignancy ^b	1 (4.3)	0	.20

→APE score項目のほとんどで自己抗体陽性率が有意差に高い

APE scoreの多変量解析

自己抗体陽性を予測する独立因子

Table 1. Components of the APE Score

Clinical Feature	Value ^a
New-onset, rapidly progressive mental status changes of 1-6 weeks, or new-onset seizure activity	1
Neuropsychiatric changes; agitation, aggressiveness, emotional lability	OR 11.7 95%CI 2.2-63.6 p=0.004
Autonomic dysfunction (presenting as labile blood pressure, labile heart rate, persistent tachycardia, postural hypotension)	OR 7.6 95%CI 2.0-28.9 p=0.003
Viral prodrome (runny nose, sore throat, low-grade fever), only to be scored in the absence of underlying malignancy	2
Facial dyskinesias or faciobrachial dystonic movements	2
Seizure refractory to at least 2 antiseizure medications	2
CSF findings consistent with inflammation (elevated CSF protein level >50 mg/dL and/or lymphocytic pleocytosis >5 cells/dL, if the total number of CSF RBCs is <1000 cells/dL) ^b	2
Brain MRI showing signal changes consistent with limbic encephalitis (medial temporal T2/FLAIR signal changes) ^b	2
Presence of underlying malignancy (excluding cutaneous squamous cell or basal cell carcinomas)	2
Total	15

Variables	Antibody Cases, No. (%)		P Value
	Positive (n = 23)	Negative (n = 89)	
Good clinical outcome ^b	15 (65.2)	24 (27.0)	.002
Seizure freedom at first clinic visit ^b	9 (39.1)	16 (18.0)	.02
Temporal lobe onset seizures ^b	11 (47.8)	40 (44.9)	.22
Focal nonconvulsive status epilepticus ^b	4 (17.4)	7 (7.9)	.17
Refractory status epilepticus ^b	3 (13.0)	4 (4.5)	.09
Type of epilepsy ^b			
Generalized	0	5 (5.6)	.73
Focal	21 (91.3)	74 (83.1)	
Unspecified	2 (8.7)	10 (11.2)	
Location of enrollment ^b			
EMU	5 (21.7)	39 (43.8)	.10
Inpatient	7 (30.4)	15 (16.9)	
Neurology clinic	9 (39.1)	33 (37.1)	
NCC	2 (8.7)	2 (2.2)	

→自己抗体が陽性の症例では、
初期にてんかんを呈さず、予後良好(発作頻度減少)が多い

治療とアウトカム

自己抗体	フォロー日数	p
検出あり	49日(11-185日)	0.14
検出なし	36日(9-204日)	

自己抗体が検出された23症例のうち
15症例(65.2%)は免疫抑制療法を施行された。

アウトカム改善(てんかんの頻度減少)と
免疫抑制療法は相関を認めた。

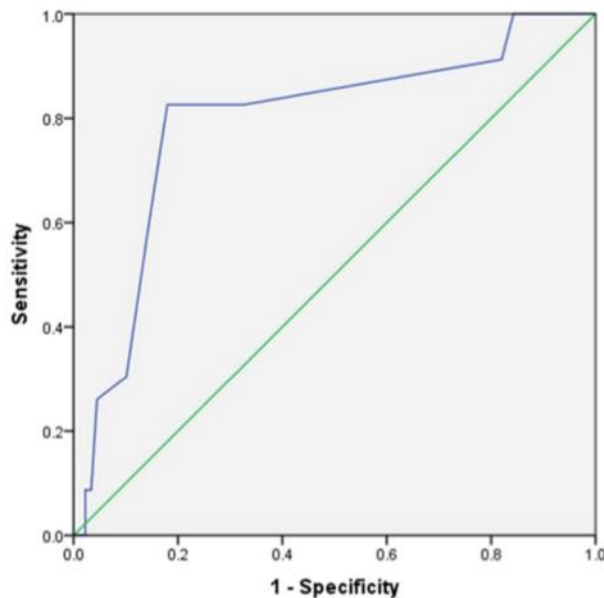
	OR	95%CI	p
免疫抑制療法(全体)	19.5	2.2-173.5	0.008
メチルプレドニゾン	8.25	1.2-59.0	0.04
血漿交換	32.5	1.6-673.8	0.02

APE score に関する結果

antibody prevalence in epilepsy score

APE scoreのカットオフは"4"がよさそうである

Variables	Antibody Cases, No. (%)		P Value
	Positive (n = 23)	Negative (n = 89)	
APE score			
Median (range) ^a	5 (1-11)	2 (0-12)	<.001
≥4	19 (82.6)	17 (19.1)	<.001



APE score ≥ 4 の ROC 曲線

感度 82.6%、特異度 82.0%
AUC 0.79

APE score に関する結果

antibody prevalence in epilepsy score

自己抗体が検出された39症例では、

神経細胞膜表面抗原を標的とする抗体を有する症例は
(NMDAR抗体、LGI1抗体)

その他の抗体を有する症例
(VGKCc抗体、GAD65抗体、TPO抗体、Hu抗体)
と比較して

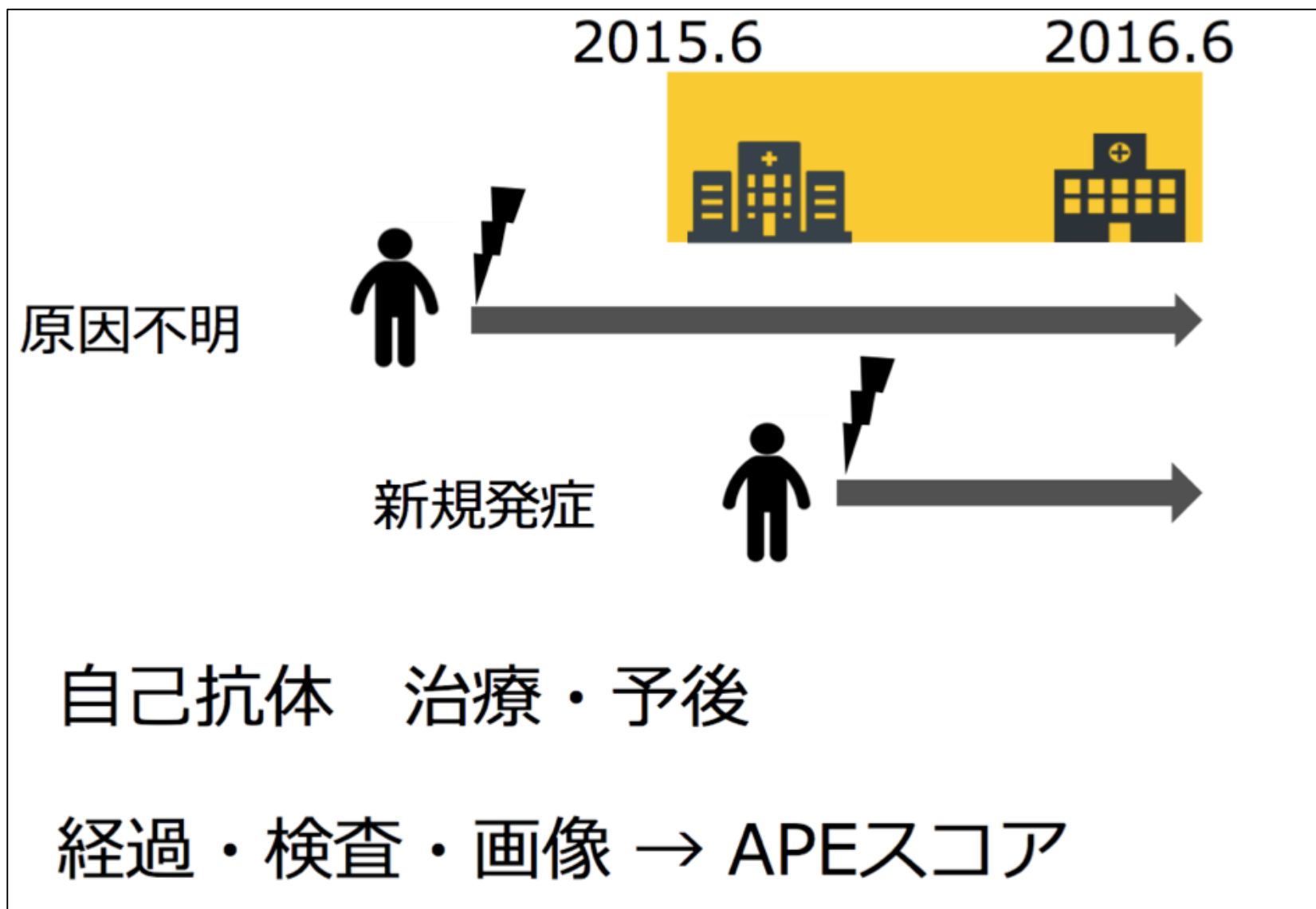
APE score ≥ 4 である割合が多かった。

8/8(100%) vs 14/31(45.2%)

OR 20.5 95%CI 1.1-386.5 p=0.04

→APE scoreによって免疫抑制療法の有効性に関する報告の多い症例
(神経細胞膜表面抗原を標的とする抗体を有する症例)を予測できる

Results のまとめ



Results のまとめ

患者112人



抗体陽性 3割



全体の 2割
自己免疫性疑い++

↓
8割 免疫抑制剤使用

↓
発作半減

Results のまとめ

自己抗体陽性率

APEスコア

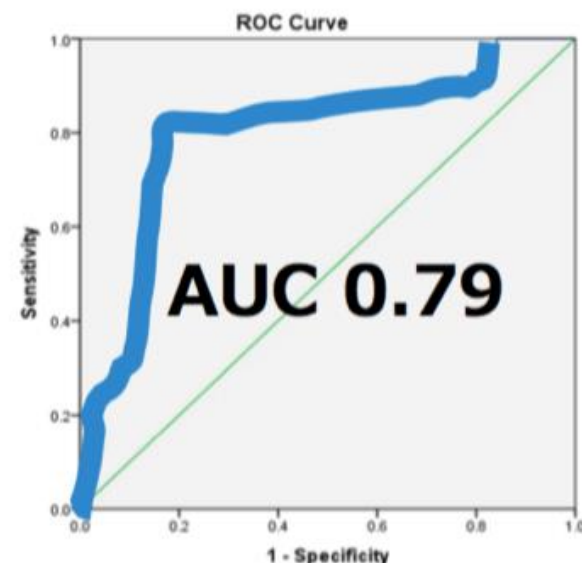
≥ 4 : 83% < 4 : 19%

オッズ比 21.7 (6.5-72.4)

カットオフ **4**

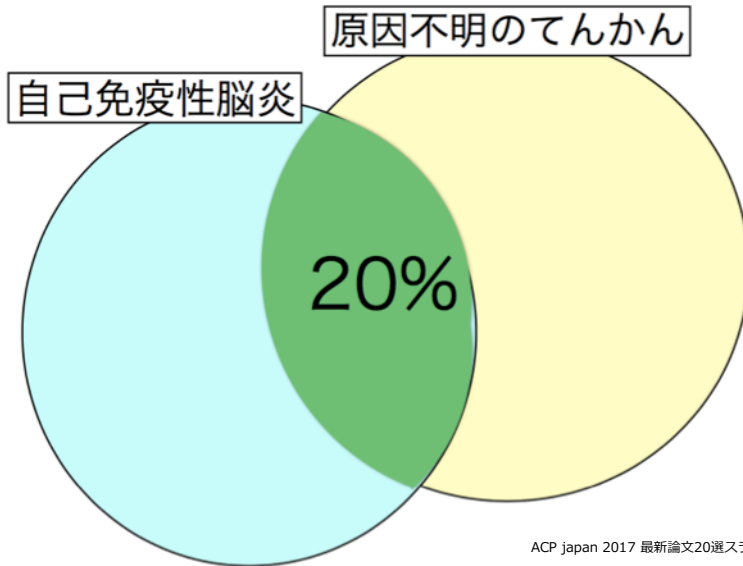
感度 83%

特異度 82%



Disuccusion①

本研究は前向きコホート研究であり
“原因不明のてんかん”と“自己免疫性脳炎”の関係性を評価できた。



過去の研究では選択バイアスあり。

自己免疫性脳炎を疑わせる所見を呈する症例のみで自己抗体検査が行われていた。

(難治性てんかん、神経精神系の変容、不随意運動、不眠、言語障害、記憶障害、自律神経障害)

Variables	Positive (n = 23)	Negative (n = 89)	P Value
Temporal lobe onset seizures ^b	11 (47.8)	40 (44.9)	.22
Focal nonconvulsive status epilepticus ^b	4 (17.4)	7 (7.9)	.17
Refractory status epilepticus ^b	3 (13.0)	4 (4.5)	.09

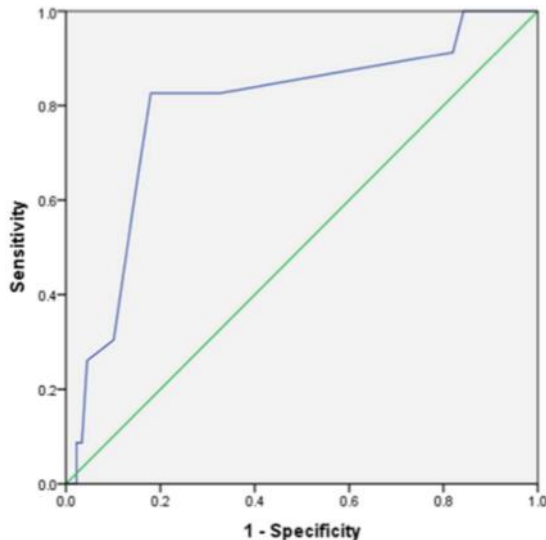
過去の研究で、抗体陽性と“NCSE”や“難治性てんかん”との関連が指摘されたが、本研究では関連性は指摘できなかった。

Disuccusion②

原因不明のてんかん症例でAPE score ≥ 4 ならば
自己抗体の検査を行うことを考慮する。

Variables	Positive (n = 23)	Negative (n = 89)	P Value
APE score			
Median (range) ^a	5 (1-11)	2 (0-12)	<.001
≥ 4	19 (82.6)	17 (19.1)	<.001

APE score ≥ 4 のROC曲線
感度82.6%、特異度82.0%
AUC 0.79



1点

・ 急激な意識変容

・ 神経精神症状

・ 自律神経障害

→ これらを含むと
より可能性が高まる

2点

・ 先行感染

・ 顔面ジスキネジア

・ 難治性痙攣

・ 髄液細胞増加

・ MRI 辺縁系脳炎示唆

・ 悪性腫瘍

→ ICUでは既に3点に
なっている場合が多い

Disuccusion③

自己抗体を検出し自己免疫性脳炎として治療介入を行うことでてんかんのアウトカムを改善することができる可能性がある。

Variables	Antibody Cases, No. (%)		P Value
	Positive (n = 23)	Negative (n = 89)	
Good clinical outcome ^b	15 (65.2)	24 (27.0)	.002
Seizure freedom at first clinic visit ^b	9 (39.1)	16 (18.0)	.02

自己抗体が検出された23症例(20.5%)のうち15症例(65.2%)は免疫抑制療法を施行された。

アウトカム改善(てんかんの頻度減少)と免疫抑制療法は相関を認めた。

	OR	95%CI	p
免疫抑制療法(全体)	19.5	2.2-173.5	0.008
メチルプレドニゾロン	8.25	1.2-59.0	0.04
血漿交換	32.5	1.6-673.8	0.02

Limitation

- ・ 自己免疫性脳炎との関連が指摘されている GlyR抗体などが今回計測できていない
- ・ 他にも自己抗体を検出できていない可能性



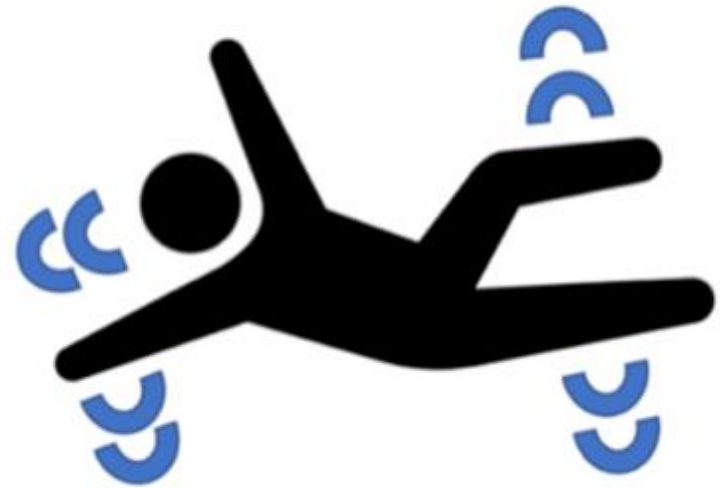
今回の結果は、自己免疫性てんかんの発症頻度を低く見積もっている可能性がある。

私見

- 原因不明のてんかん症例の少なくとも20%が自己免疫性てんかんで決して稀な疾患ではない。
 - まずは簡便に評価できる原因を除外した後、抗てんかん薬でのコントロールが不良であり、APS score $\geq$ 4ならば自己抗体の評価を行う
- アウトカムが“てんかん発作の頻度軽減”であり、“神経機能予後”は改善していたのかは不明である。
 - QOLやmodified Rankin Scale(mRS)などの評価が必要

痙攣に出会ったら

1. Airway, Breathing, Circulation,
血糖チェック
2. 鎮痙薬
3. 原因検索



米国ガイドライン (AES 2016)

Time Line

Interventions for emergency department, in-patient setting, or prehospital setting with trained paramedics

1. Stabilize patient (airway, breathing, circulation, disability - neurologic exam)
2. Time seizure from its onset, monitor vital signs
3. Assess oxygenation, give oxygen via nasal cannula/mask, consider intubation if respiratory assistance needed
4. Initiate ECG monitoring
5. Collect finger stick blood glucose. If glucose < 60 mg/dl then
Adults: 100 mg thiamine IV then 50 ml D50W IV
Children ≥ 2 years: 2 ml/kg D25W IV Children < 2 years: 4 ml/kg D12.5W
6. Attempt IV access and collect electrolytes, hematology, toxicology screen, (if appropriate) anticonvulsant drug levels

0-5 min
Stabilization
phase

<5分

Yes
Does Seizure
continue? No

20分

5-20 min
Initial therapy
phase

A benzodiazepine is the initial therapy of choice (Level A):
Choose one of the following 3 equivalent first line options with dosing and frequency:
Intramuscular midazolam (10 mg for > 40 kg, 5 mg for 13-40 kg, single dose, Level A) OR
Intravenous lorazepam (0.1 mg/kg/dose, max: 4 mg/dose, may repeat dose once, Level A) OR
Intravenous diazepam (0.15-0.2 mg/kg/dose, max: 10 mg/dose, may repeat dose once, Level A)
If none of the 3 options above are available, choose one of the following:
Intravenous phenobarbital (15 mg/kg/dose, single dose, Level A) OR
Rectal diazepam (0.2-0.5 mg/kg, max: 20 mg/dose, single dose, Level B) OR
Intranasal midazolam (Level B), buccal midazolam (Level B)

If patient at baseline,
then symptomatic
medical care

Yes
Does seizure
continue? No

40分

20-40 min
Second therapy
phase

There is no evidence based preferred second therapy of choice (Level U):
Choose one of the following second line options and give as a single dose
Intravenous fosphenytoin (20 mg PE/kg, max: 1500 mg PE/dose, single dose, Level U) OR
Intravenous valproic acid (40 mg/kg, max: 3000 mg/dose, single dose, Level B) OR
Intravenous levetiracetam (60 mg/kg, max: 4500 mg/dose, single dose, Level U)
If none of the options above are available, choose one of the following (if not given already)
Intravenous phenobarbital (15 mg/kg, max dose, Level B)

If patient at baseline,
then symptomatic
medical care

Yes
Does seizure
continue? No

60分

40-60 min
Third therapy
phase

There is no clear evidence to guide therapy in this phase (Level U):
Choices include: repeat second line therapy or anesthetic doses of either thiopental, midazolam, pentobarbital, or propofol (all with continuous EEG monitoring).

If patient at baseline,
then symptomatic
medical care

American Epilepsy society
guideline 2016

Epilepsy Currents, Vol. 16, No.
1 (Jan/Feb) 2016 pp. 48-61

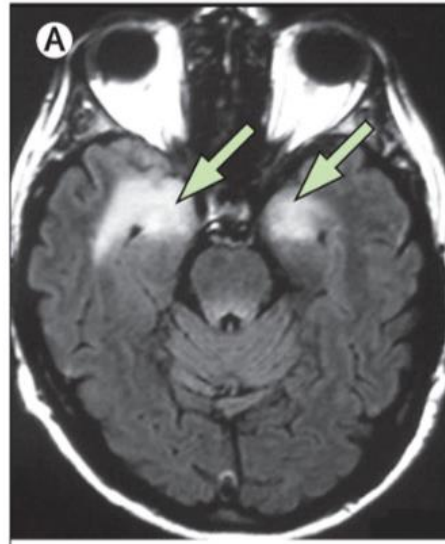
ACP japan 2017 最新論文20選スライド

てんかんの原因検索

A	Alcohol, Autoimmune, ADEM
	アルコール離脱、Wernick脳症、膠原病 血管炎(SLE、Sjogren syn、抗リン脂質抗体症候群)、感染後
B	Blood pressure(PRES), Blood sugar, Bacterial meningitis, Basedow
	高血圧、血糖異常、PRESS、感染症(髄膜炎、脳炎)、甲状腺クリーゼ
C	Cerebral infarction, Cerebral hemorrhage, Cerebral venous thrombosis, Contusion, Cancer-meta, Criptococcus
	脳梗塞、脳出血、脳血管障害、脳静脈血栓症、脳挫傷、腫瘍、クリプトコッカス
D	Drug, Degeneration
	薬物中毒/離脱、変性疾患アルツハイマーなど、心因性
E	Encephalopathy, Electrolytes, Endocrine, Encephalitis
	脳症(低酸素脳症、肝性脳症、尿毒症、敗血症性)、電解質異常(Na,Ca,Mg,P) 橋本脳症、ヘルペス脳炎、NMDA limbic、自己免疫性脳炎、腫瘍随伴性脳炎

自己免疫性脳炎で呈し得るMRI画像

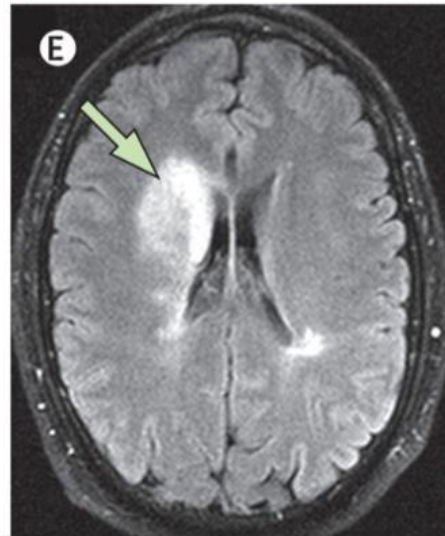
典型的な
辺縁系脳炎の画像



典型的な
急性散在性脳炎
の画像



抗NMDA-R抗体
陽性の脳炎



抗AMPA-R抗体
陽性の脳炎



APE score

antibody prevalence in epilepsy score

Table 1. Components of the APE Score

Clinical Feature		
New-onset, rapidly progressive mental status changes of 1-6 weeks, or new-onset seizure activity	1点	・ 急激な意識変容
Neuropsychiatric changes; agitation, aggressiveness, emotional lability		・ 神経精神症状
Autonomic dysfunction (presenting as labile blood pressure, labile heart rate, persistent tachycardia, postural hypotension)		・ 自律神経障害
Viral prodrome (runny nose, sore throat, low-grade fever), only to be scored in the absence of underlying malignancy	2点	・ 先行感染
Facial dyskinesias or faciobrachial dystonic movements		・ 顔面ジスキネジア
Seizure refractory to at least 2 antiseizure medications		・ 難治性痙攣
CSF findings consistent with inflammation (elevated CSF protein level >50 mg/dL and/or lymphocytic pleocytosis >5 cells/dL, if the total number of CSF RBCs is <1000 cells/dL) ^b		・ 髄液細胞増加
Brain MRI showing signal changes consistent with limbic encephalitis (medial temporal T2/FLAIR signal changes) ^b		・ MRI 辺縁系脳炎示唆
Presence of underlying malignancy (excluding cutaneous squamous cell or basal cell carcinomas)		・ 悪性腫瘍
Total	15	



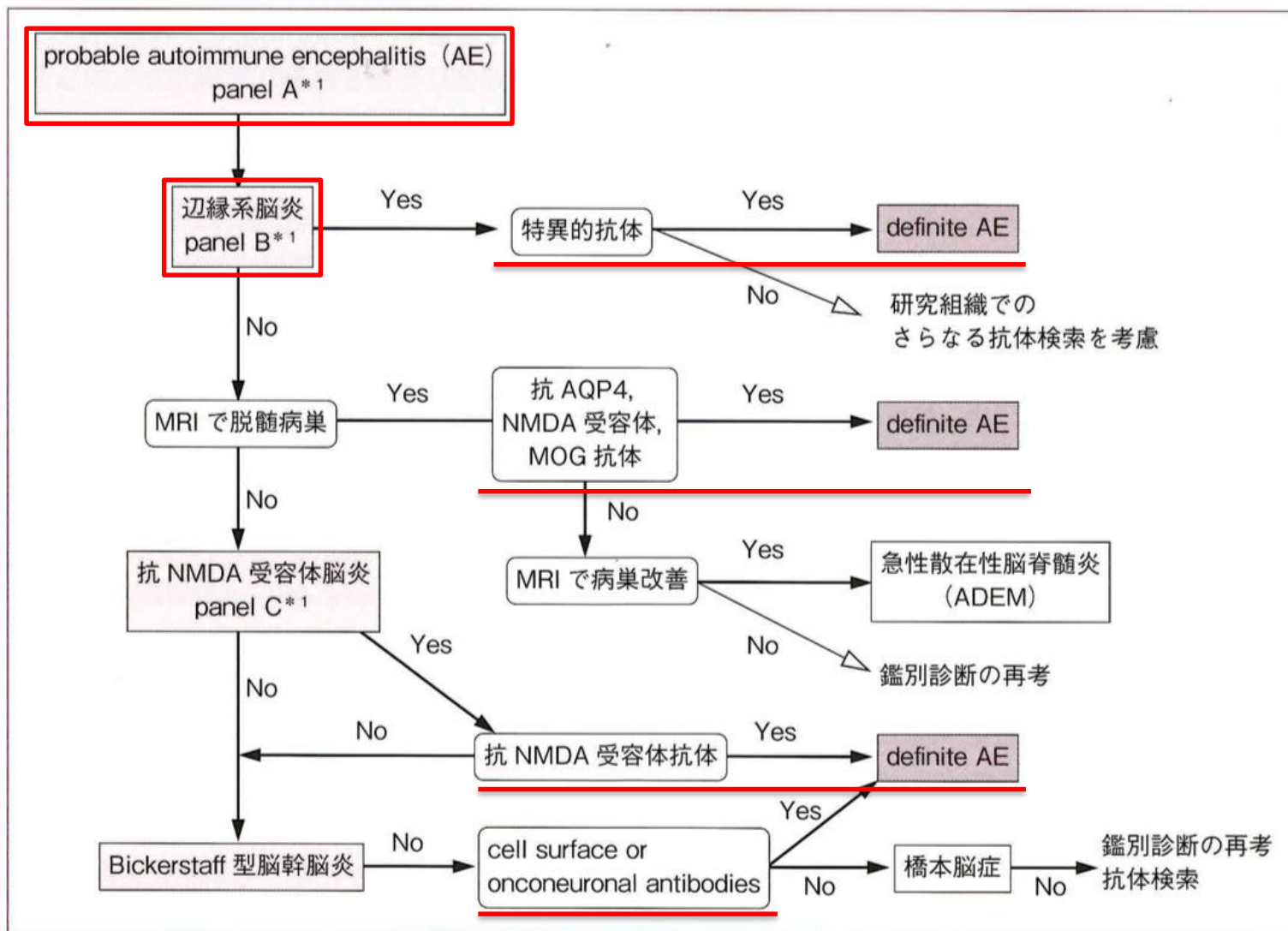
A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis

→他の文献においても臨床所見から
検査前確率を上げた上で
自己抗体の評価を行うよう推奨している

■図 2

自己免疫性脳炎の
診断におけるアルゴリズム

AQP4 : aquaporin 4,
MOG : myelin oligodendro-
cyte glycoprotein, NMDA :
N-methyl-D-aspartate
*1 表 4 参照
(Graus F, et al. A clinical
approach to diagnosis of
autoimmune encephalitis.
Lancet Neurol 2016 ; 15 :
391-404 をもとに作成)



Panel A : 自己免疫性脳炎の疑い

以下の3つ（項目1～3）を満たす

1. working memory（短期記憶）の障害、精神状態の変化、あるいは精神症状が亜急性（3か月以内）に発症する
2. 少なくとも以下の1つの項目を満たす
 - a. 新しい脳局所症状
 - b. 非定型の痙攣
 - c. 髄液細胞増加
 - d. 脳炎を示唆する頭部 MRI 異常
3. 別の可能性のある疾患の除外

Panel B : 辺縁系脳炎

以下のすべて（項目1～4）を満たす

1. 辺縁系の症状が示唆される working memory の障害、が亜急性（3か月以内）に発症する
2. 両側の側頭葉内側に限局した頭部 MRI 画像
3. 少なくとも以下の1つの項目を満たす
 - a. 髄液細胞増加
 - b. 側頭葉を起源とする脳波異常（発作波あるいは slow wave activity）
4. 別の可能性のある疾患の除外

Panel C : probable 抗 NMDA 受容体脳炎

以下のすべて（項目1～3）を満たす

1. 少なくとも以下の4つの症状が亜急性（3か月以内）に発症する
 - a. 精神症状・異常行動あるいは認知低下
 - b. 言語障害（pressured speech, verbal reduction, mutism）
 - c. 痙攣
 - d. 不随意運動、ジスキネジアあるいは固縮を伴った異常姿位・姿勢
 - e. 意識レベルの低下
 - f. 自律神経症状あるいは中枢性低換気
2. 少なくとも以下の1つの項目を満たす
 - a. 脳波異常（局所あるいはびまん性の slow wave activity, 発作波あるいは extreme delta brush）
 - b. 髄液細胞増加あるいはオリゴクローナルバンド陽性
3. 別の可能性のある疾患の除外

Graus F, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurol 2016 ; 15 : 391-404 より作成

自己免疫性脳炎 関連抗体

委託業者

(株) コスミックコーポレーション

<https://www.cosmic-jpn.co.jp/>

NMDA受容体抗体	2万5千円
VGKC複合体抗体	10万円
抗GAD65,Hu抗体	2万5千円

→もちろん保険適応外

大学病院への抗体検査依頼

1. 抗VGKC抗体

<依頼方法>

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経病学講座 渡邊修 先生宛て
vgkckufm@yahoo.co.jp に依頼メールを送ると自動返信メールに必要な書類のファイルboxがある。
検体,書類等を準備し,平日9-17時に届くよう指定し送る。

<✓準備>

凍結保存した血清(2-3 ml 以上)
患者プロフィール,サマリー,質問表,同意書(依頼先からの自動返信メールに)

<検体送付先>

〒 890-8520 鹿児島市桜ヶ丘8丁目35-1
鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 神経病学講座 神経内科・老年病学 渡邊修 先生

2. 抗NMDAR抗体

<依頼方法>

新潟大学脳研究所 細胞神経生物学分野 田中恵子先生宛て
k-tana28@bri.niigata-u.ac.jp に検体依頼メールを送ると
自動返信メールに必要な書類のファイルboxがある。
検体,書類等を準備し,到着日時指定し送る.到着日時を田中先生に連絡する。

<✓準備>

凍結保存した血清と髄液(2-3 ml 以上)
患者プロフィール,サマリー,添付ファイル記載(依頼先からの自動返信メールに)

<検体送付先>

〒 951-8585 新潟県新潟市中央区旭町通1-757
新潟大学脳研究所 細胞神経生物学分野 田中恵子 先生

2. 抗NAE抗体(橋本脳症に特異的な抗体)

<依頼方法>

福井大学 米田誠先生 myoneda@u-fukui.ac.jp 事前連絡を行う