

総 説

自己免疫性脳炎・脳症とアフェリシス

田 中 恵 子

金沢医科大学神経内科学/総合医学研究所生命科学研究領域

Autoimmune Encephalitis/Encephalopathy and Apheresis

Keiko Tanaka

Department of Neurology, Department of Life Science, Medical Research Institute, Kanazawa Medical University

Summary Autoimmune encephalitis/encephalopathy producing disease-specific autoantibodies has been increasingly recognized with newly developed antibody-detection systems. Among its varieties, those with antibodies against neuronal cell surface functional proteins such as anti-aquaporin 4 antibody-related neuromyelitis optica and anti-NMDA receptor antibody-related limbic encephalitis are recently designated groups. These with antibodies against cell surface proteins are usually well responsive to immune therapy such as plasmapheresis or antibody-deprivation therapies. On the other hand, those with antibodies against intracellular proteins detected in most of the paraneoplastic neurological syndromes tend to be resistant to immune therapies whose pathogenic effectors are thought to be cytotoxic T cells. However, the detection of these specific antibodies is extremely important for the proper diagnosis of autoimmune encephalitis/encephalopathy, a group of wide range of variable neurological symptoms not easy to be diagnosed only with clinical features. Some of the antibodies had proven to have direct effects on neuronal dysfunctions and cause their symptoms, and therefore would be proper candidates for treatment with apheresis.

Key words : autoantibody, autoimmune encephalopathy, anti-NMDA receptor encephalitis, paraneoplastic neurological syndrome

1. は じ め に

急性・亜急性の経過で、頭痛、発熱、興奮・錯乱・健忘などの精神症状、意識障害、けいれんなどの症状を呈する症例については、辺縁系脳炎として、単純ヘルペスなどのウィルス性、細菌性脳炎の可能性を考え、また、代謝異常性脳症も念頭に置いて検索を進めることになる。感染性・代謝異常性疾患である可能性が低い場合は、自己免疫性、傍腫瘍性脳炎・脳症の鑑別診断が必要になる。原因を明らかにし、速やかに治療を開始することは、良好な予後を得る上で極めて重要であるが、原因同定には困難を伴う場合が多い。診断のマーカーとして重要な位置を占めるのが、病型に密接に関連する自己抗体の検出である。近年、脳炎・脳症に関わる様々な自己抗体が明らかにされており、抗体の除去・産生抑制療法が症状の改善をもたらすことから、抗体診断の重要性が増している(表1)¹⁾。

自己抗体を生じる疾患における各種抗体の意義については、それぞれ異なると考えられる。特に近年抗体

検出法が進歩したことにより、抗体が結合する抗原の存在様式により、その病態、臨床的特徴、治療への反応性が異なることが明らかになり、細胞表面の受容体・チャネルなどの機能分子に対する抗体を生じる群と、細胞質内・核内蛋白に対する抗体を生じる群を分けて考える傾向になっている²⁾。本稿では、それを踏まえ、このなかから、頻度が高いものの一つとされる抗 N-methyl D-aspartate (NMDA) 受容体抗体陽性脳炎 (NMDAR 脳炎) に焦点をあて、その他の中枢神経系興奮性・抑制性刺激伝達を担う受容体に対する抗体を生じる疾患群、潜在する悪性腫瘍に伴う自己免疫反応性疾患と考えられる傍腫瘍性神経症候群のうち、脳炎・脳症を主症候とする一群についても、血液浄化療法との関連で考察する。

2. 細胞表面抗原に対する抗体を生じる脳炎・脳症

細胞表面抗原を認識する自己抗体が存在する場合は、細胞外に表出して細胞機能に関わる受容体・チャネル蛋白が抗原になることが多く、抗体がチャネル機能を

表 1 傍腫瘍性神経症候群と抗神経抗体

臨床病型	合併腫瘍	自己抗体		
		(細胞内抗原)	(細胞内シナプス関連抗原)	(細胞表面抗原)
脳脊髄炎	肺小細胞癌	Hu, CRMP5, Ri, Ma-2,	amphiphysin	
小脳変性症	卵巣癌, 乳癌 肺小細胞癌	Yo, Tr, Ri, Hu, CRMP5, Ma-2		VGCC
辺縁系脳炎	肺小細胞癌 精巣癌 奇形腫	Hu, CRMP5, Ma2	amphiphysin,	VGKC 複合体, NMDAR AMPA, GABA _B R
オブスクロースス ミオクローヌス症候群	神経芽細胞腫 乳癌, 肺癌	Ri, Hu, Ma2, Yo		
感覚性運動失調型 ニューロパチー	肺小細胞癌	Hu, CRMP5		
ランバート・イートン 筋無力症症候群	肺小細胞癌			VGCC
スティッフマン症候群	乳癌		amphiphysin, GAD65	

VGCC: voltage gated calcium channel, NMDAR: N-methyl-D-aspartate receptor, VGKC: voltage gated potassium channel, GAD: glutamic acid decarboxylase, AMPAR: α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate receptor, GABA_BR: γ -aminobutyric acid_B receptor.

競合的に阻害したり、補体存在下で受容体蛋白の代謝回転に影響を及ぼす可能性が考えられる³⁾。このような抗体を有する一群としてよく知られるのは、抗アセチルコリン受容体抗体を生じる重症筋無力症、抗電位依存性カルシウムチャネル抗体を生じる Lambert-Eaton 筋無力症候群などがある。中枢神経系に病変の主座がある疾患では、抗 voltage-gated potassium channel (VGKC) 複合体抗体を生じる辺縁系脳炎の一群が知られていた。抗 VGKC 複合体抗体陽性群については別稿で詳述されるので、本稿では、抗 NMDAR 脳炎を中心に、その他の細胞表面抗体を有する群についても言及する。

2.1 抗 NMDAR 脳炎

1997 年 Nokura ら, Okamura らにより、精神症状で発症し、意識障害・痙攣など重篤な病像を呈しながら長期予後が良好な卵巣奇形腫を有する若年女性例が報告された^{4,5)}。その後、同様の臨床的特徴を有する多数例の存在が明らかになり、2004 年亀井により、「若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎 (Acute juvenile female non-herpetic encephalitis: AJFNHE) としてまとめられた⁶⁾。2007 年 Dalmau らは、AJFNHE と同様の臨床的特徴を有し卵巣奇形腫を合併する一群で、グルタミン酸受容体の NMDA 型受容体に対する自己抗体が特異的に検出されることを見だし、抗 NMDA 受容体脳炎と命名した⁷⁾。その後本抗体陽性の脳炎・脳症の症例が世界中で 500 例以上報告されるに至っている⁸⁾。

抗 NMDAR 脳炎は、感冒様の前駆症状が数日続き、抑鬱や興奮などの感情障害、日常的に行っている作業を遂行できなくなるなどの認知行動障害、幻覚・妄想などの統合失調症の急性発症に類似した精神症状が出現、その後カタレプシーなどの緊張病類似の症状、意識障害、頻回のけいれん発作、呼吸不全、顔面・四肢のアテトイド・ジスキネジア様不随意運動、発汗異常・腸管麻痺・血圧変動・唾液分泌亢進・体温調節異常などの著明な自律神経症状を呈し、多くの場合、人工呼吸器装着下で数カ月にわたり寝たきり状態となる。若年女性の場合は 30% 程度に卵巣奇形腫が見いだされ、発症早期に腫瘍の摘出および免疫療法を加えることで諸症状の改善が早まり、ほぼ後遺症を残さずに治癒するケースが多い。しかしながら約 1/4 は何らかの後遺症があり、急性期の死亡は 7% とされる⁹⁾。UK を中心にヨーロッパ各地から集積した抗 NMDAR 脳炎 50 例について 120 日間経過を追った調査では、発症から 20 日以内では精神症状、けいれん、記憶力障害などが目立ち、それ以降は不随意運動、意識障害、自律神経症状が優位となる臨床経過を呈し、病初期に髄液細胞数が増加し、その後正常化すると反対に、当初陰性だったオリゴクローナルバンドが 20 病日以降に陽性化すること、脳波での棘波は病初期に目立ち後徐波化すること、MRI での皮質病変は病初期に目立ちその後正常化することが示された¹⁰⁾。

本症の長期予後については充分知られていなかったが、Dalmau らの元で 2007 年 1 月から 2012 年 1 月ま

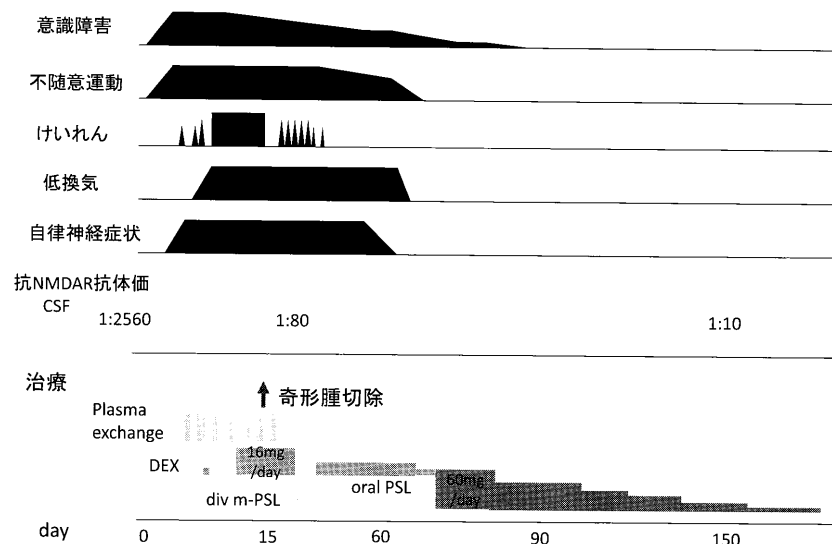


図1 抗 NMDAR 脳炎典型例の臨床経過

DEX: デキサメサゾン, div m-PSL: メチルプレドニソロンパルス, oral PSL: 経口プレドニン.

でに収集された 35 カ国 200 施設からの 577 例を対象として、うち 24 カ月まで経過を追跡できた症例の治療反応性をまとめている¹¹⁾。501 例中 421 例 (84%) で副腎皮質ホルモン投与、346 例 (69%) で大量 γ -グロブリン療法が行われ、血漿交換療法が施行されたのは 163 例 (33%) であった。合併腫瘍の 90% 以上は卵巣奇形腫であり、197 例中再発・回復期を含めて 189 例 (96%) で腫瘍の切除が行われている。これらの治療により 4 週以内の時点で約半数の症例で症状の改善が得られ、24 カ月後には、当初 modified Rankin scale (mRS) 2~5 であった 115 例のうち 111 例 (97%) で mRS 0~2 と改善が見られた。それらの治療で改善が不良であった 101 例で rituximab、81 例で cyclophosphamide または両者の投与を受け、78% に改善が得られた。しかしながら、各種治療を組み合わせても改善が得られない症例も存在する。一方、無治療の 29 例中 6 例は数週間で自然寛解が得られた。初期治療に反応せず重篤な状態が続いた後、追加治療が行われないにもかかわらず改善を呈する例もある。なお、この 24 カ月の観察期間に 45 例 (12%) に再発が生じた。

調査対象となったほとんどの例は抗 NMDAR 脳炎として典型的な症例であったが、抗 NMDAR 抗体陽性例の中には、少数ながらヘルペス脳炎例、また精神症状あるいは痙攣発作の反復を主症候とする例も報告されている^{12~14)}。重篤な期間が長引く例が多いことから様々な治療の選択がなされているが、治療法の最適

な組み合わせや、個々の治療についての評価は定まっていない。また、本抗体は中枢神経内での産生が一定期間続くと考えられることから、末梢血液での抗体除去の効果が、すぐには神経症状改善に反映されない可能性も考えられる。

自験例では、病初期、極めて高力価の抗 NMDAR 抗体を検出したことから、副腎皮質ホルモン、 γ -グロブリン療法、奇形腫摘出に加え、繰り返しの血漿交換を施行した。本例の概略を紹介する (図 1)。

症例は 33 歳女性。初発症状として頭痛と不安、興奮、記憶力低下などの精神症状を認め、精神科を経て神経内科に入院した。初診時、意識は昏迷状態で、項部硬直はなく、顔を複雑にしかめる不随意運動や上肢にアテトーゼ様の不随意運動を認めた。この時点で、血清および髄液中の NMDAR NR1+NR2 共発現ヘテロマーに対する抗体¹⁵⁾が高力価で認められた。腹部 CT、MRI で左右卵巣奇形腫を認めた。以上より、卵巣奇形腫合併抗 NMDAR 脳炎と診断した。4~5 日の経過で意識障害・流涎過多を認め、第 3 病日に低換気をきたして気管内挿管、その後も顔面の不随意運動と上肢のアテトーゼ様運動は続き、部分けいれんも出現、第 10 病日からけいれん重積状態となり、静脈麻酔を要した。抗体除去を目的に単純血漿交換を行った。6 回施行した段階で右子宮付属器摘出術を行い、術後単純血漿交換を 1 回追加し、その後デキサメサゾン静注、プレドニゾロン内服によるステロイド療法も追加して症状は軽快、第 50 病日には普通病室へ転室し、第

194 病日に独歩退院した。臨床症状に並行して、髄液中及び血清中の抗 NMDAR 抗体価は減少した（髄液 $\times 2,560 \rightarrow \times 80 \rightarrow \times 10$, 血清 $\times 64,000 \rightarrow \times 640 \rightarrow \times 20$ ）。全経過、IgG 量で換算した抗体価は血清より髄液中の方が高値で推移した。髄液検査では単核球優位の細胞増多を認めたが、蛋白は正常、オリゴクローナルバンドが陽性であった。頭部 MRI では T2 強調画像、DWI、FLAIR とともに側頭葉内側の高信号や造影病変その他の異常所見は認めなかった。

本例での頻回の血漿交換療法が、集中治療を要する重篤な病態からの改善を早めたか否かの評価は困難であるが、その後の順調な改善が得られ、全く後遺症なく無治療で3年以上が経過している。

血漿交換療法の意義については、抗 NMDAR 抗体が直接症状に関与していることが想定されることから抗体除去を目指して実施される訳であるが、その根拠として、実験的には、海馬培養細胞に患者由来の抗体を反応させると、NMDA 受容体の細胞内への endocytosis が生じ、シナプスの数が減少することが示されている¹⁶⁾。また、パッチクランプ法により、海馬細胞表面の電位変化が抗体により阻害されることが示されている。筆者らも、マウスの海馬スライス標本を用いて、記憶獲得の生理的モデルとされる長期増強誘導を検出する系で、患者髄液が長期増強の誘導を抑制し、NR1 発現細胞で髄液中の抗体を吸収するとその抑制が解除されることから、患者抗体が NMDA 受容体機能の特異的に阻害することを示し、本症の記憶力障害や精神症状の発現に関与している可能性を示した¹⁵⁾。

2.2 抗 α -amino-3-hydroxy-5-methy-4-isoxazole-propionate (AMPA) 受容体抗体関連脳炎

抗 AMPA 受容体抗体陽性脳炎は 10 例ほどの報告がある¹⁷⁾。高齢の女性に多く、混迷・記憶力障害・異常行動などの精神症状、意識障害を呈した。10 例中 3 例で、複雑部分発作または全身痙攣を呈し、脳波では 8 例中 6 例で徐波・棘波を認めた。頭部 MRI では 9 例中 8 例で側頭葉内側面に異常信号を認めた。肺癌（1 例に肺小細胞癌、1 例に非小細胞性肺癌）、乳癌（2 例）、胸腺腫瘍（3 例）を伴った。免疫療法に反応するものの 10 例中 6 例で 1~3 回の再発が見られた。

本症でも血漿交換療法が治療の選択肢になる。AMPA はイオンチャンネル型グルタミン酸受容体で興奮性シナプス伝達に重要な受容体である。細胞表面では GluR1-4 subunit の様々な組み合わせで heterotrimer を形成して発現している。GluR1/2 を含むチ

ヤネルは長期シナプス可塑性に関与するが、抗 AMPAR 抗体は GluR1 および GluR2 subunit に結合して NMDAR と同様にチャンネル機能傷害を生じる。また、培養海馬細胞に反応させると、細胞表面の受容体のクラスターの数が増加する。

2.3 抗 γ -aminobutyric acid B (GABA_B) 受容体抗体脳炎

抗 GABA_B 受容体に対する抗体を有する 15 例の報告では、性差はなく、平均発症年齢 55 歳で、全例で記憶力障害を伴うてんかん発作が見られた。1/3 の例で肺小細胞癌があるものの、免疫療法への反応は良好であった。肺癌を伴う細胞表面抗原に対する抗体を生じる自己免疫性脳炎という面では、本抗体陽性例が最も多い。GABA_B に遺伝子変異を有する例、または GABA_B 阻害剤を作用させることにより、けいれんと認知機能障害を生じることが知られている¹⁸⁾。GABA_B 受容体は、Pre-, post-synapse に発現する G 蛋白と couple する受容体であり、抗体は細胞外の B1 subunit に結合する。しかしながら、GABA_B 受容体は presynaptic に多いため、抗体によるチャンネル蛋白の細胞内内在化は生じないと考えられる。

2.4 抗 VGKC 複合体抗体（抗 leucine-rich glioma inactivated 1: LGI1 抗体）陽性脳炎

抗 VGKC 抗体は当初、neuromyotonia で見いだされた抗体であるが、その対応抗原が明らかにされた。最も検出頻度が高い LGI1 は中枢神経系に発現が多く、辺縁系脳炎患者で見られることが多い¹⁹⁾。

本抗体陽性群については別稿で詳述される。

2.5 抗電位依存性 Ca チャンネル (voltage-gated calcium channels: VGCC) 抗体陽性脳炎

Lambert-Eaton 筋無力症候群 (LEMS) に伴うことが知られる抗体ながら、小脳失調症でも出現する。腫瘍のない小脳失調の症例で抗体陽性例があり、抗 VGCC 抗体陽性小脳失調の剖検例で小脳の P/Q-type VGCC が減少していること、また、残存するチャンネルの部位にヒト IgG の沈着が見られたことが報告されている²⁰⁾。

2.6 抗グリシン受容体 (glycine receptor: GlyR) 抗体陽性脳炎

抗 GlyR 抗体陽性脳炎の症例が少数ながら報告されている。進行性脳脊髄炎の病型をとり、筋強剛、ミオクロームス、驚愕反射、複視、失調などの症状が記載されている。免疫療法に反応が良好であり、腫瘍の合併はまれとされる²¹⁾。GlyR はイオンチャンネル型受容

体であり、脳幹、脊髄に発現する。GlyR 遺伝子異常により hyperekplexia (startle disease) が生じた例が知られている²²⁾。GluR 阻害薬 (strychnine) により筋強剛や有痛性筋けいれん、驚愕反応が増強することが知られており、抗体の除去はこれらの症状の改善に有用である可能性が考えられる。

2.7 抗代謝調節型グルタミン受容体 (metabotropic glutamate receptor: mGluR) 抗体陽性脳症

ホジキン病があり小脳失調を生じた 2 例で mGluR1 抗体陽性例が報告された²³⁾。ホジキン病を伴わない小脳失調の 2 例でも本抗体が陽性であったため、ホジキン病との関連については明らかではない。ホジキン病にオフェリア症候群 (精神症状、認知機能障害) を伴った 2 例で、mGluR5 抗体が検出され、いずれも腫瘍の治療で神経症状が軽快している。mGluR1/5 はホモロジーが高いが、それぞれの機能は異なり、抗体もどちらか一方に対して産生される²⁴⁾。

自己免疫性脳炎/脳症の剖検例は少数にとどまるため、個々の病型についての十分な記述がなされていないが、概して中枢神経の組織変化は軽度である。Bien らの検討では、抗 VGKC 複合体抗体陽性例 7 例中 1 例で多数の海馬ニューロンにアポトーシスが見られたものの、NMDAR 脳炎では神経細胞脱落がほとんど見られず、小血管周囲に軽度 CD8+ T リンパ球の浸潤が見られたのみであった²⁵⁾。

同様に細胞表面抗原に対する抗体である抗アクアポリリン 4 抗体を生じる視神経脊髄炎では、血管周囲などに活性化補体が沈着することで、補体を介する抗体依存性の組織傷害が生じることが知られているが、抗 VGKC 複合体抗体陽性脳炎 4 例中 3 例で、ニューロン周囲の免疫グロブリンの沈着および血管周囲性に活性化補体の沈着が見られた。NMDAR 脳炎ではこれらの所見は見られなかった。また、NMDAR 脳炎の海馬では、抗 NMDAR-NR1 抗体を用いた免疫染色で、NR1 の染色性の減少が確認された。

3. 細胞内シナプス関連抗原

以下の蛋白は細胞内に存在するものの、シナプス小胞の融合などの際に細胞表面に露出して自己抗体と接する可能性がある部位に局在する。抗体介在性および細胞傷害性の両方の機序が関与して病変を生じる可能性が考えられている。

3.1 抗 Glutamic acid decarboxylase (GAD) 65 抗体

抗 GAD65 抗体は、I 型糖尿病で検出される自己抗体であるが、本抗体が高力価で検出される神経疾患として、Stiff-Person 症候群、小脳失調症、辺縁系脳炎、側頭葉てんかんなどが知られる。それぞれ単独の病型で検出される場合、より多彩な症候を呈する脳脊髄神経炎のような病型で検出されることもある²⁶⁾。また、抗 GAD 抗体陽性の難治性てんかん症例では、年余にわたり繰り返す痙攣発作と高次脳機能障害を呈し、抗痙攣剤の効果が乏しいものの、血漿交換療法や免疫グロブリン投与が奏功する。

3.2 抗 amphiphysin 抗体

乳癌を伴う Stiff-Person 症候群、肺小細胞癌を伴う辺縁系脳炎などで検出されることが知られる抗体であるが、併存腫瘍および神経症候はより多彩である²⁷⁾。

4. 細胞内抗原を認識する抗体を生じる脳炎・脳症

従来、自己免疫性脳炎・脳症における自己抗体の検出は、神経組織を用いた免疫組織化学染色および、神経組織を抗原にしたウェスタンブロットを用いる手法が多用された。そのため、細胞内で発現量の多い蛋白に反応する抗体が検出されることがほとんどであった。このようにして検出された抗体を有する一群は、悪性腫瘍を潜在性に有する傍腫瘍性神経症候群 (Paraneoplastic Neurological Syndrome: PNS) であることが多い。

1) PNS の中では、神経細胞の核内 RNA 結合蛋白に反応する Hu 抗体を生じる群が最も多く、多くは肺小細胞癌に伴う。Hu 抗体陽性群には、中枢神経の広汎な症候を呈する脳脊髄炎型、認知機能障害・意識障害・痙攣を主徴とする辺縁系脳炎型、深部感覚障害を主体とする亜急性感覚性ニューロノパチー型、自律神経症候が目立つ病型がよく知られている。

2) 小脳 Purkinje 細胞の細胞質に多い DNA 結合蛋白に反応する Yo 抗体陽性群は、婦人科癌・乳癌を有する中高年女性に小脳失調を生じる。

3) Nova-1 を認識する Ri 抗体は、乳癌患者にオプソクロノス・ミオクロノスを呈する例で検出される。

このような細胞内抗原に対する抗体を生じる群の神経症状は、一般に副腎皮質ホルモンや免疫抑制剤投与、大量ガンマグロブリン投与、血漿交換療法などの各種免疫療法に抵抗性である。早期に腫瘍の治療を行うこ

とができれば、神経症状の安定化を得ることが多いが、多くの場合は腫瘍の発見に時間がかかり、神経症状は重篤な状況に陥ることが一般的である²⁸⁾。

細胞内抗原に対する抗体を有する群でも一部のものは、腫瘍摘出および免疫療法が神経症状の改善をもたらす。抗 Ma-2 (Ta) 抗体陽性例 (anti-Ma2 associated encephalitis) は、数週から6カ月程度で進行する過眠・高体温などの視床下部症状、辺縁系・上部脳幹症状を呈する。MRIでは側頭葉内側面・視床下部・基底核・視床・四丘体領域に信号異常を認め、髄液は軽度の細胞増多を呈する。45歳以下の男性では睾丸腫瘍が多く、癌の摘出・免疫療法により30%の例で神経症状の軽快が得られている²⁹⁾。

また、小児の神経芽細胞腫に伴うオプソクロース・ミオクロース症候群では、一定の自己抗体は知られていないが、ACTH、ステロイド、 γ -グロブリン投与が有効とされる。抗 GAD 抗体陽性例、抗 Hu/Ma-2 抗体陽性例の剖検組織では、罹患神経組織に高度の神経細胞脱落が見られ、多数の CD8+ T 細胞の浸潤およびグランザイム B を発現するリンパ球が浸潤している。一方、抗 Yo 抗体陽性小脳変性症では、小脳 Purkinje 細胞が高度に脱落するが、リンパ球浸潤は軽度である。抗 Yo 抗体陽性例で発症早期に剖検となった例では、小脳歯状核などに多数の CD8 陽性 T 細胞が浸潤していることが報告されており、この病型では標的となる Purkinje 細胞が長期経過の後高度に消失してしまうため、それに伴ってリンパ球の浸潤が認められなくなると考えられる³⁰⁾。なお、この群に属する疾患群では、免疫グロブリンや活性化補体の沈着は認めない。

以上のように、自己免疫性脳炎・脳症では病型に関連して様々な特徴を有する自己抗体が検出されるが、それぞれの抗体が持つ意義には異なる側面がある。一般的に、細胞表面に発現する受容体・チャネルに対する抗体を有する例では、抗体の除去が症状の軽減に有用であることから、血漿交換療法の適応となることが多い。細胞内に存在する抗原に対する抗体を生じる群でも、病態における抗体の一義的な役割ははっきりしないものが多いが、その後の病態の修飾や増悪に関与している可能性も否定できないことから、抗体を除去する治療を試みることは意義がある。

著者の利益相反 (conflict of interest: COI) 開示: 本論文発表内容に関連して特に申告なし。

文 献

- 1) Kleopa KA: Autoimmune channelopathies of the nervous system. *Curr Neuropathol* 2011; **6**: 458-67
- 2) Graus F, Saiz A, Dalmau J: Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *J Neurol* 2010; **257**: 509-17
- 3) Vincent A: Autoimmune channelopathies: New antibody-mediated disorders of the central nervous system. *Biology Reports* 2009; **1**: 61 (doi: 10.3410/B1-61)
- 4) Nokura K, Yamamoto H, Okawara Y, et al: Reversible limbic encephalitis caused by ovarian teratoma. *Acta Neurol Scand* 1997; **95**: 367-73
- 5) Okamura H, Oomori N, Uchitomi Y: An acutely confused 15-year-old girl. *Lancet* 1997; **350**: 488
- 6) 亀井 聡: 若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎 (Acute juvenile female non-herpetic encephalitis: AJFNHE). *神研の進歩* 2004; **48**: 827-36
- 7) Dalmau J, Tuzun E, Wu H, et al: Paraneoplastic anti-N-methyl-D-spartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007; **61**: 25-36
- 8) Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al: Anti-NMDA-receptor encephalitis: Case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008; **7**: 1091-8
- 9) Iizuka T, Sakai F, Ide T, et al: Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: Long-term outcome without tumor removal. *Neurology* 2008; **70**: 504-11
- 10) 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**: 2734-48
- 11) Titulae MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al: Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: An observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013; **12**: 157-65
- 12) Tsutsui K, Kanbayashi T, Tanaka K, et al: Anti-NMDA-receptor antibody detected in encephalitis, schizophrenia, and narcolepsy with psychotic features. *BMC Psychiatry* 2012; **212**: 37
- 13) Steiner J, Water M, Glanz W, et al: Increased prevalence of diverse N-methyl-D-aspartate glutamate receptor antibodies in patients with an initial diagnosis of schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2013; **70**: 271-8
- 14) Correll CM: Antibodies in epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; **13**: 348
- 15) Zhang Q, Tanaka K, Sun P, et al: Suppression of synaptic plasticity by cerebrospinal fluid from anti-NMDA receptor encephalitis patients. *Neurobiol Dis* 2012; **45**: 610
- 16) Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, et al: Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurosci* 2010; **30**: 5866-75
- 17) Lai M, Hughes EG, Peng X, et al: AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol* 2009; **65**: 424-34
- 18) 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* 2010; **9**: 67-76
- 19) 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**: 776-8
- 20) Fukuda T, Motomura M, Nakao Y, et al: Reduction of P/Q-type calcium channels in the postmortem cerebellum of paraneoplastic cerebellar degeneration with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ann Neurol* 2003; **53**: 21-8
 - 21) Hutchinson M, Waters P, McHugh J, et al: Progressive encephalomyelitis, rigidity, and myoclonus: A novel glycine receptor antibody. *Neurology* 2008; **71**: 1291-2
 - 22) Shiang R, Ryan SG, Zhu YZ, et al: Mutations in the alpha 1 subunit of the inhibitory glycine receptor cause the dominant neurologic disorder, hyperekplexia. *Nat Genet* 1993; **5**: 351-8
 - 23) Sillevs Smitt P, Kinoshita A, De Leeuw B, et al: Paraneoplastic cerebellar ataxia due to autoantibodies against a glutamate receptor. *N Engl J Med* 2000; **342**: 21-7
 - 24) Coesmans M, Smitt PA, Linden DJ, et al: Mechanisms underlying cerebellar motor deficits due to mGluR1-autoantibodies. *Ann Neurol* 2003; **53**: 325-36
 - 25) Bien CG, Vincent A, Barnett MH, et al: Immunopathology of autoantibody-associated encephalitides: Clues for pathogenesis. *Brain* 2012; **135**: 1622-38
 - 26) Saiz A, Blanco Y, Sabater L, et al: Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase anti-bodies: Diagnostic clues for this association. *Brain* 2008; **131**: 2553-63
 - 27) Pittock SJ, Lucchinetti CF, Parisi JE, et al: Amphiphysin autoimmunity: Paraneoplastic accompaniments. *Ann Neurol* 2005; **58**: 96-107
 - 28) McKeon A, Pittock SJ: Paraneoplastic encephalomyelopathies: Pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol* 2011; **122**: 381-400
 - 29) Rosenfeld MR, Eichen JG, Wade DF, et al: Molecular and clinical diversity in paraneoplastic immunity to Ma proteins. *Ann Neurol* 2001; **50**(3): 339-48
 - 30) 田中恵子: 傍腫瘍性神経症候群と抗神経抗体. *臨床神経* 2010; **50**: 371-8