

Video Journal of Movement Disorders

TABLE OF CONTENTS

- 4-16 **総説 Review 1**
自己免疫性脳炎における自己抗体に関する最新研究
飯塚 高浩、長田 奈緒美、岩見 朋美、飯塚 雅貴、金澤 直美
Recent Research on Autoantibodies in Autoimmune Encephalitis
Takahiro Iizuka, Naomi Nagata, Tomomi Iwami, Masaki Iizuka, Naomi Kanazawa
- 17-27 **総説 Review 2**
自己免疫性脳炎によるパーキンソニズムの診断と治療
野口 悠、野妻 智嗣、高嶋 博
Autoimmune Encephalitis with Parkinsonism: Diagnosis and Treatment
Yutaka Noguchi, Satoshi Nozuma, Hiroshi Takashima
- 28-32 **総説 Review 3**
自己免疫性脳炎/傍腫瘍性神経症候群による舞踏病の診断と治療
木村 暁夫
Diagnosis and Treatment of Chorea in Autoimmune Encephalitis/Paraneoplastic Neurological Syndrome
Akio Kimura
- 33-39 **総説 Review 4**
Stiff person syndromeの診断と治療
寺田 さとみ、宇川 義一
Stiff person syndrome: Diagnosis and Treatment
Satomi Inomata-Terada, Yoshikazu Ugawa
- 40-46 **総説 Review 5**
傍腫瘍性神経症候群による運動異常症・運動症候の診断と治療
入岡 隆、本村 政勝
Diagnosis and Treatment of Paraneoplastic Movement Disorders
Takashi Irioka, Masakatsu Motomura
- 47-51 **原著 Original Article 1**
アマンタジン中毒により変動性のある全身性陽性ミオクローヌスを認めた1例
吉田 暉、矢部 勇人、西田 敬悟、鈴木 大一郎、白戸 玲臣、横山 雅好、永井 将弘
A case of fluctuating generalized positive myoclonus induced by amantadine intoxication
Akira Yoshida, Hayato Yabe, Keigo Nishida, Daiichiro Suzuki, Akitomi Shirato, Masayoshi Yokoyama, Masahiro Nagai
- 52-59 **原著 Original Article 2**
Provoking Truncal Ataxia using Waterbag in Spinocerebellar Ataxia Type 6 Patients: A Case Report
Yu Ogasawara, Yuki Kondo, Kyota Bando, Takatoshi Hara
- 60-61 **Letter to the editor**
精神症状を主症状とし、統合失調症と診断される脳炎について
野元 正弘
Antineuronal Antibodies causing Schizophrenia
Masahiro Nomoto

自己免疫性脳炎における自己抗体に関する最新研究

飯塚 高浩¹⁾、長田 奈緒美¹⁾、岩見 朋美¹⁾、飯塚 雅貴¹⁾、金澤 直美¹⁾

要旨

自己免疫性脳炎は脳に特異的な免疫応答によって生じる脳炎の一型であり、通常、神経細胞あるいはグリア細胞の細胞表面抗原に対するIgG型の自己抗体を認める。自己免疫性脳炎も腫瘍に随伴することがあるが、腫瘍・神経共通の細胞内抗原に対する自己抗体を有する古典的な傍腫瘍性神経症候群とは異なり、抗体介在性疾患である。神経表面抗体は、脳炎のみならず、精神病状態、不随意運動、認知機能の低下、あるいはけいれん発作でも陽性となることがある。本抗体はcell-based assayで測定されているが、抗体価が低い場合や臨床像と合致しない結果が出た際には、げっ歯類の脳組織を用いた免疫組織化学で抗体の有無を確認する必要がある。

Recent Research on Autoantibodies in Autoimmune Encephalitis

Takahiro Iizuka¹⁾, Naomi Nagata¹⁾, Tomomi Iwami¹⁾, Masaki Iizuka¹⁾, Naomi Kanazawa¹⁾

Abstract

Autoimmune encephalitis (AE) is defined as a form of encephalitis that occurs as a result of an immune response specifically directed to the brain, and is usually associated with antibodies against neuronal or glial cell surface antigens. AE can develop associated with tumors but the mechanisms involved are different from those of classical paraneoplastic neurologic syndrome (PNS) associated with antibodies against onconeural intracellular antigens. AE is mainly antibody-mediated and usually responds to immunotherapy, whereas classical PNS is cytotoxic T cell-mediated and responds less well to immunotherapy. After the discovery of antibodies against NMDA receptor, a variety of neuronal surface (NS) antibodies have been identified. NS antibodies are typically detected in subacute onset of encephalitis (< 3 months) characterized by fever, seizures, psychobehavioral or memory alterations, and decreased level of consciousness, but can also be detected in non-encephalitis phenotype with main features of psychosis, movement disorders, cognitive decline, and seizures; without fever, decreased consciousness, CSF pleocytosis, or MRI lesions suggestive of encephalitis. NS antibodies are usually determined by cell-based assay (CBA) but a tissue-based assay using rat brain immunohistochemistry adapted to NS antigens is an important assay not only for screening of NS antibodies but also for estimation of NS antigens. It is recommended that positive results obtained by commercial line blot or CBA must be confirmed by rat brain immunohistochemistry. It is particularly important when only serum is tested, when antibody titers are low, or when the results are discordant with the clinical diagnosis/phenotype. Only IgG neural antibodies have diagnostic significance.

In this review, we will discuss how to make a diagnosis in patients with suspected AE, based on not only published data but also real-world data obtained from the Kitasato University Cohort consisting of more than 700 Japanese patients examined for NS antibodies, while referring to AE mimics and misdiagnoses.

1) 北里大学医学部 脳神経内科学 〒252-0374 神奈川県相模原市南区北里1-15-1

1) Department of Neurology, Kitasato University School of Medicine; 1-15-1 Kitasato, Minami-ku, Sagami-hara, Kanagawa, 252-0374, Japan

Correspondence: Takahiro Iizuka e-mail: takahiro@med.kitasato-u.ac.jp

自己免疫性脳炎によるパーキンソニズムの診断と治療

野口 悠¹⁾、野妻 智嗣¹⁾、高嶋 博¹⁾

要旨

パーキンソニズムを呈する自己免疫性脳炎の存在が知られつつあるが、なかには自己抗体が検出されない例もある。特に、高齢発症で慢性に進行する場合にパーキンソン病と誤診されやすい。検査異常を伴わない例があり、臨床所見から診断することが重要である。進行が「階段状」、振戦が姿勢時・動作時優位、筋力低下・振戦以外の不随意運動・眼球運動障害の所見、高次脳機能障害の随伴、これらの特徴を有し、L-dopa反応性が弱い場合に自己免疫性脳炎を考える。ステロイドパルス療法等の免疫療法により効果が得られる場合が多い。症状が再発しやすく、経口ステロイド薬や免疫抑制剤の導入を行い、再発時には追加の免疫療法が必要となる。

Autoimmune Encephalitis with Parkinsonism: Diagnosis and Treatment

Yutaka Noguchi¹⁾, Satoshi Nozuma¹⁾, Hiroshi Takashima¹⁾

Abstract

The medical community is beginning to recognize that some cases of autoimmune encephalitis may manifest parkinsonism, although autoantibodies are not detectable in some cases. This can lead to misdiagnosis of autoimmune encephalitis as Parkinson's disease, especially in cases with elderly onset and chronic progression. It is important to diagnose based on clinical manifestations, particularly in cases with no test abnormalities. Autoimmune encephalitis is suspected when features such as "step-like" progression, tremors predominantly during posturing and movement, findings of involuntary movements and eye movement disorders other than tremors and muscle weakness, and concomitant higher brain function impairment are observed, together with weak response to L-dopa. Immunotherapy such as steroid pulse therapy often yields effective results. Because symptoms tend to recur, it is necessary to initiate oral steroids or immunosuppressive agents with additional immunotherapy upon recurrence.

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 〒890-8520 鹿児島県鹿児島市桜ヶ丘8-35-1

1) Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences; 8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima City, Kagoshima, 890-8520, Japan

Correspondence; Hiroshi Takashima e-mail: thiroshi@m3.kufm.kagoshima-u.ac.jp

自己免疫性脳炎/傍腫瘍性神経症候群による舞踏病の診断と治療

木村 暁夫¹⁾

要旨

自己免疫性脳炎や傍腫瘍性神経症候群では、舞踏運動を含む運動異常症を認めることがたびたびある。その場合の舞踏運動は、亜急性に発症し、局所性のこともあれば全身性のこともあり、同時にその他の運動異常症や神経症状を合併することが多い。稀ではあるが、単独で舞踏運動を呈した症例も報告されている。脳脊髄液検査、頭部MRI検査、腫瘍の検索が診断に必要である。ときにNMDA受容体抗体、IgLON5抗体、CV2/CRMP5抗体などの抗神経抗体が検出されることがあり、診断マーカーとして重要である。治療に関しては、免疫療法を早期に開始する必要がある。腫瘍合併例では、腫瘍に対する治療が舞踏病の改善につながる。

Diagnosis and Treatment of Chorea in Autoimmune Encephalitis/
Paraneoplastic Neurological Syndrome

Akio Kimura¹⁾

Abstract

Patients with autoimmune encephalitis (AE) and paraneoplastic neurological syndrome (PNS) frequently present with movement disorders such as chorea. Chorea in these patients usually has subacute onset, is focal or generalized, and is associated with other movement disorders or neurological symptoms, although chorea alone has also been reported. Cerebrospinal fluid examination, brain magnetic resonance imaging, and malignancy workup are needed to confirm the diagnosis of AE/PNS. Detection of anti-neuronal antibodies including anti-NMDAR, anti-IgLON5, and anti-CV2/CRMP-5 antibodies may also facilitate diagnosis. In cases associated with malignancy, treatment of the malignancy in conjunction with immunotherapy can improve the chorea.

1) 岐阜大学大学院医学系研究科 脳神経内科学分野 〒501-1194 岐阜県岐阜市柳戸1-1

2) Department of Neurology, Gifu University Graduate School of Medicine; 1-1 Yanagito, Gifu-shi, Gifu, 501-1194, Japan

Correspondence; Akio Kimura e-mail: kimura1@gifu-u.ac.jp

Stiff person syndromeの診断と治療

寺田 さとみ¹⁾、宇川 義一²⁾

要旨

Stiff person syndrome (SPS) は、慢性的に運動障害が進行する稀な自己免疫性中枢性神経疾患である。有痛性筋攣縮を伴う変動する体幹四肢の筋硬直を中核症状とし、ときに他の症状を伴う。本稿では古典的SPS患者の動画を紹介した。抗GAD抗体や抗amphiphysin抗体をはじめとする自己抗体がしばしば検出され、本稿では病態に関係するGABA作動性神経伝達経路関連抗原を標的とする6つの抗体を挙げた。これらの抗体の髄腔内合成が診断に重要であり、特徴的な電気生理学的所見が認められる。担がん症例ではがんの外科的切除が治療の重要な選択肢である。治療法にはGABA系賦活を図る対症療法と、免疫療法による原因療法がある。診断されずに治療が遅れる症例も少なくないが、患者の不自由を最小限にするために遅滞ない診断が望まれる。

Stiff person syndrome: Diagnosis and Treatment

Satomi Inomata-Terada¹⁾, Yoshikazu Ugawa²⁾

Abstract

Stiff person syndrome (SPS) is a rare progressive autoimmune disorder affecting the central nervous system. The core symptoms include chronic fluctuating progressive truncal and limb rigidity as well as painful muscle spasms, and are sometimes accompanied by other clinical symptoms. The video of a classic type SPS patient is presented in the present review. Auto-antibodies such as anti-GAD or anti-amphiphysin antibodies are often detected in the patients. In this review, we list six antibodies against antigens recognized in the GABAergic neurotransmission pathway, which are closely related to the pathogenesis of SPS. Intrathecal synthesis of these auto-antibodies is crucial to the diagnosis, and characteristic electrophysiological findings are observed. In patients with cancer, the first treatment option is surgical resection of the cancer, which often alleviates the symptoms. Treatments consist of GABA-enhancing antispasmodic drugs for symptom improvement and immunotherapies targeting the cause of a disease. Many SPS patients remain underdiagnosed. To minimize the residual symptoms after treatments, an accurate diagnosis of SPS without delay is desirable.

1) 杏林大学医学部 病態生理学 〒181-8611 東京都三鷹市新川6-20-2

2) 福島県立医科大学 生体機能研究部門

1) Department of Medical Physiology, Faculty of Medicine, Kyorin University; 6-20-2 Shinkawa, Mitaka-shi, Tokyo, 181-8611, Japan

2) Institute of Biomedical Sciences, Fukushima Medical University

Correspondence; Satomi Inomata-Terada e-mail: sinomatatky@gmail.com

傍腫瘍性神経症候群による運動異常症・運動症候の診断と治療

入岡 隆¹⁾、本村 政勝²⁾

要旨

傍腫瘍性神経症候群はあらゆる神経解剖部位を障害する神経免疫疾患で、さまざまな運動異常症を起こしうる。傍腫瘍性神経症候群では神経抗体が検出されることがあり、細胞内抗原を認識する抗体と神経細胞表面抗原を認識する抗体に分けられる。神経抗体は傍腫瘍性神経症候群の診断に重要であるが、腫瘍—神経症候・病型—神経抗体の三者間の科学的な一貫性を考えることが正確な診断のために必須であり、腫瘍と神経障害の偶発的な合併に注意する。傍腫瘍性神経症候群は抗腫瘍治療と免疫治療を組み合わせた治療に抵抗性で、急速進行性の予後不良な疾患と考えられてきたが、細胞表面抗体に関連した病態はしばしば治療に反応することも明らかとなってきた。

Diagnosis and Treatment of Paraneoplastic Movement Disorders

Takashi Irioka¹⁾, Masakatsu Motomura²⁾

Abstract

Paraneoplastic neurological syndrome (PNS) is a neuroimmunological disorder caused by remote effects of cancer. PNS can involve any anatomical site throughout the central and peripheral nervous systems, causing various movement disorders such as cerebellar ataxia, myasthenic syndromes (neuromuscular junction disorders), and a variety of involuntary movements (including chorea, dystonia, and parkinsonism). Neuronal antibodies are useful diagnostic markers and can be detected in the serum or cerebrospinal fluid of patients with PNS. Tissue- and cell-based assays should be performed precisely to assure high sensitivity and specificity of the antibody test results, but there are still few laboratories or institutions that can conduct these assays with the required accuracy. Commercially available line blot antibody measurement kits can be a useful screening test, but clinicians should be careful about the possibility of false-positive or false-negative results. Therefore, assessment of the scientific consistency between the clinical phenotype, the associated cancer, and the neuronal antibody results is indispensable for a correct diagnosis of PNS. Neuronal antibodies are classified into two groups: antibodies against intracellular antigens and antibodies against cell surface antigens. Although PNS was thought to be resistant to all combinations of oncological and immunological therapies, PNS and non-paraneoplastic autoimmune encephalitis associated with neuronal surface antibodies often respond to therapies. Paraneoplastic rapidly progressive cerebellar syndrome (RPCS), previously designated as paraneoplastic cerebellar degeneration (PCD), is sometimes associated with antibodies against P/Q-type voltage-gated calcium channels (P/Q-VGCCs). Although P/Q-VGCC antibodies seem to be categorized as a group of neuronal surface antibodies, PCD associated with these antibodies (P/Q-VGCC-PCD) has been assumed to have no response to therapies. In contrast, a recently reported case of P/Q-VGCC-PCD showed significant responses to both oncological and immunological therapies. Hence, the pathogenic link between paraneoplastic RPCS/PCD and P/Q-VGCC antibodies remains not fully established.

1) 横須賀共済病院 脳神経内科 〒238-8558 神奈川県横須賀市米が浜通1-16

2) 長崎総合科学大学工学部工学科医療工学コース

1) Department of Neurology, Yokosuka Kyosai Hospital; 1-16 Yonegahamadori, Yokosuka, Kanagawa, 238-8558, Japan

2) Medical Engineering Course, Department of Engineering, The Faculty of Engineering, Nagasaki Institute of Applied Science

Correspondence: Takashi Irioka e-mail: t-irioka.neuro@ykh.gr.jp

アマンタジン中毒により変動性のある 全身性陽性ミオクローヌスを認めた1例

吉田 暉¹⁾、矢部 勇人¹⁾、西田 敬悟²⁾、鈴木 大一郎²⁾、白戸 玲臣²⁾、横山 雅好²⁾、永井 将弘³⁾

要旨

症例は78歳女性。5年前より近医でパーキンソン病と診断されアマンタジン塩酸塩200 mg/日の内服を開始されていたが、1年前に幻覚と妄想が出現しアマンタジン塩酸塩100 mg/日に減量された。腎盂腎炎による慢性腎不全の急性増悪を契機に幻視の再燃や意識レベルの低下を認め、変動性のある全身性ミオクローヌスが出現したため救急搬送された。アマンタジン中毒と判断し血液濾過透析を開始したところ、アマンタジン血中濃度の低下とともに意識障害は改善しミオクローヌスも消失した。アマンタジン内服中の患者においては腎機能の変化や利尿剤の併用、低栄養や慢性炎症による血中蛋白濃度の低下の影響でアマンタジン血中濃度上昇を引き起こす可能性がある。

A case of fluctuating generalized positive myoclonus induced by amantadine intoxication

Akira Yoshida¹⁾, Hayato Yabe¹⁾, Keigo Nishida²⁾, Daiichiro Suzuki²⁾, Akitomi Shirato²⁾, Masayoshi Yokoyama²⁾, Masahiro Nagai³⁾

Abstract

A 78-year-old woman was transported to the emergency room with chief complaints of impaired consciousness and generalized myoclonus. Five years ago, she was diagnosed with Parkinson's disease by her primary care physician, and started treatment with amantadine hydrochloride at a dose of 200 mg/day. One year ago, she started experiencing hallucinations and delusions, prompting dose reduction of amantadine hydrochloride to 100 mg/day. Then, due to acute exacerbation of chronic renal failure, relapse of hallucinations and decreased level of consciousness were observed, and occurrence of fluctuating generalized positive myoclonus led to her presentation at the emergency. The patient was diagnosed with amantadine intoxication and underwent hemodiafiltration. Her symptoms resolved with decrease in blood amantadine level. It is important to note that in patients taking amantadine, alteration in renal function, concomitant use of diuretic, and low blood protein level due to malnutrition or chronic inflammation may contribute to elevated blood amantadine level.

1) 済生会松山病院 脳神経内科 〒791-8026 愛媛県松山市山西町880-2

2) 済生会松山病院 泌尿器科

3) 愛媛大学医学部附属病院 臨床薬理神経内科

1) Department of Neurology, Saiseikai Matsuyama Hospital; 880-2 Yamanishicho, Matsuyama, Ehime, 791-8026, Japan

2) Department of Urology, Saiseikai Matsuyama Hospital

3) Department of Neurology and Clinical Pharmacology, Ehime University Hospital

Correspondence; Akira Yoshida e-mail: akira.yoshida.eun@gmail.com

Provoking Truncal Ataxia using Waterbag in Spinocerebellar Ataxia Type 6 Patients: A Case Report

Yu Ogasawara ^{1)*}, Yuki Kondo ^{1)*}, Kyota Bando ¹⁾, Takatoshi Hara ¹⁾

Abstract

The Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) is frequently used to evaluate truncal ataxia. However, this method does not adequately or consistently capture truncal ataxia. In this case report, a waterbag (WB) was added to provoke truncal ataxia in two patients with spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6) to determine the characteristics of individual patients. The two patients with SCA6 were able to walk with support. We compared the magnitude of body sway with and without the WB using an accelerometer in addition to SARA. Addition of the WB resulted in increased body sway in both patients. While the SARA score did not change before and after the addition of the WB in one patient, the score increased from 0 to 2 in the other patient. Addition of an inertial load provides a scenario where muscle activity is increased, potentially revealing issues that are not captured by conventional SARA, which allows the inclusion of stability evaluation. The use of a WB to provoke instability may address some of the limitations inherent to methods currently used to assess truncal ataxia. Therefore, the evaluation of truncal ataxia with the addition of WB may help identify whether body sway is influenced by limb or truncal ataxia, which is useful in the planning of rehabilitation treatment.

*co-first author

1) Department of Physical Rehabilitation, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry; 4-1-1 Ogawa-higashi-cho, Kodaira-shi, Tokyo 187-8551, Japan
Correspondence: Yuki Kondo e-mail: kondo.ncnp@gmail.com

精神症状を主症状とし、統合失調症と診断される脳炎について

Antineuronal Antibodies causing Schizophrenia

野元 正弘¹⁾

Abstract

Some cases of Schizophrenia have been reported to be associated with immune system dysfunction. Recent studies have identified autoantibodies against synaptic molecules in patients with schizophrenia. Autoantibodies against N-methyl-d-aspartate receptor have also been reported in some patients with schizophrenia. These studies suggest that neuronal autoantibodies may contribute to the development of psychiatric disorders in specific subgroups of patients with schizophrenia.

器質的疾患は、病理学的に、生理学的に、あるいは生化学的に病因となる異常を確認できるのに対して、機能性疾患は検査を行っても異常を指摘できない病態を指している。機能性疾患と位置づけられていた病態でも血液検査や髄液検査、電気生理学的検査で異常を確認できると器質的疾患へ分類される。古い例ではてんかんがある。てんかんは一過性で麻痺を起こさないことから東洋でも西洋でも民間療法としてお祓いを受けることが多かったが、脳波検査でてんかん波が確認できる例が増え、フェニトインが抗てんかん薬として開発されたことから¹⁾、医療機関で治療できるようになった。

妄想や興奮、幻視、幻聴を呈し、麻痺を起こさない慢性疾患では統合失調症が代表である。一方、精神症状を主として比較的急性発症し、検査で異常を確認できる脳神経疾患は脳症あるいは脳炎とされる。ウイルス性脳炎やプリオン病の初期、精神症状で発症する膠原病や自己免疫性脳症、電解質異常や尿毒症、肝性脳症などの生化学的異常があげられる。両者の境界に位置する病態も想定され、精神症状を主とし慢性の経過を示し各種検査で異常が確認されなければ、精神疾患あるいは機能性疾患としている。

傍腫瘍性神経症候群では精神症状を含めて多彩な症状を呈することが知られており、1980年代になって抗体の存在が確認されきた^{2,3)}。2007年にDalmauらは12例の抗NMDA受容体抗体脳炎における自己抗体と精神神経症

状を報告した⁴⁾。精神症状のために12例中6例は精神科医が対応し、5例は精神科病棟へ入院していたこともあり、統合失調症における自己抗体の研究はいつそう注目されるようになった。統合失調症では自己抗体の頻度が高いことが報告されていたが^{5,6,7)}、Shiwakuらは統合失調症患者の8.6%でGABA_AR α 1受容体に対する自己抗体が検出されることを報告した⁸⁾。また、健常者では認められない抗NRXN1 α 抗体を統合失調症の2.1%で検出し、患者の血清から抽出した抗NRXN1 α 抗体をマウスの髄液中へ投与することにより前頭葉大脳皮質のシナプスが減少して統合失調症様の行動を誘発することを報告した。このことからShiwakuらは抗NRXN1 α 抗体によりマイクログリアが活性化されシナプスの刈込を起こして慢性の精神症状を起こすことを推測している⁹⁾。これらの研究から統合失調症に対する免疫治療も試みられており、統合失調症、あるいは慢性の脳症に対する新しい治療となる可能性が示されつつある^{10,11,12)}。

統合失調症は複数の病態群とされ、ドパミン受容体拮抗薬による治療効果の低い群では自己抗体等の関与が推測されてきた。これらの研究から、機能性疾患と位置づけてきた精神症状を主とする病態の一部は、自己抗体が関与する免疫性脳症あるいは脳炎へと変更され、新たな治療を開発できる可能性がある。

1) 済生会今治病院 臨床研究センター 脳神経内科 〒799-1592 愛媛県今治市喜田村7-1-6

1) Masahiro Nomoto: Department of Neurology, Clinical Research Center, Saiseikai Imabari Hospital; 7-1-6 Kitamura, Imabari, Ehime, 799-1592, Japan

Correspondence: Masahiro Nomoto e-mail: nomoto1492@nifty.com

[本文視聴はこちら](#)