

—— 研究助成報告 ——

自己免疫性脳炎および自己免疫性てんかんにおける新規の抗神経細胞表面抗原抗体の臨床的意義に関する研究

飯 塚 高 浩

要旨：

【背景】 脳炎や痙攣発作に抗神経細胞表面抗原（NSA）抗体が関与していることが示されている。

【目的】 自己免疫性脳炎（AE）およびその類縁疾患における本抗体測定の臨床的意義を明らかにする。

【方法】 2007年1月～2019年12月に本抗体を測定した連続372例（女性215例 [57.8%]，年齢中央値44歳 [5-93歳]）の臨床情報を後方視的に検討した。

【結果】 AEの疑い277例中68例（24.6%），類縁疾患の疑い95例中13例（13.8%）に抗NSA抗体が検出された。複数の抗体を重複する例もあったが，NMDAR（n=50），GlyR（n=9），LGII（n=7），GABA_AR（n=5），AMPA_R（n=4），GABA_BR（n=2），抗原未同定（n=5）がNSAとして同定された。テーマ毎に検討し，①Cryptogenic NORSE（C-NORSE）と抗NMDAR脳炎の相違点とC-NORSEを早期に予測するための臨床スコア，②抗NMDAR脳炎 probable基準の感度と特異度，④抗NMDAR脳炎における前駆頭痛の病態，⑤発症時原因不明の痙攣重積時における抗体測定意義，⑥抗体測定時の留意点，および⑥C-NORSE 33例の臨床像と治療の現状を報告した。

【結語】 抗NSA抗体測定はAEおよびその類縁疾患の診断，鑑別および治療に有用である。

てんかん治療研究振興財団 研究年報 2020 ; 31 : 45-52

Key Words : Autoimmune, NMDA receptor, Epilepsy, NORSE, MRI

【序論】

診断技術の急速な進歩により，2007年以降，脳炎や痙攣発作に直接関与している神経細胞表面抗原（neuronal surface antigens: NSAs）に対する自己抗体が次々と発見され^{1, 2)}，これまで原因不明とされてきた脳炎およびその類縁疾患の病態の一端が解明されてきている。しかし，これらの抗NSA抗体を網羅的に測定できる施設は本邦にはなく，一部の抗体しか測定されて来なかったことから，本邦における自己免疫性脳炎（autoimmune encephalitis: AE）全体の臨床像や臨床病型毎における抗NSA体の

陽性率を把握することは困難であった。また，痙攣発作，あるいはてんかん患者の一部にも抗NSA抗体が検出され，「自己免疫性てんかん：autoimmune epilepsy³⁾」という用語も用いられるようになった。しかし，一方で，「この用語は適切ではない。autoimmune seizure，あるいはautoimmune epileptic seizureと呼ぶべきである⁴⁾」という意見もある。

北里大学脳神経内科学では，2007年1月に抗NMDA受容体（NMDAR）脳炎を提唱したペンシルバニア大学のJosep Dalmau教授（現，バルセロナ大学）の協力を得て，発症から4～8年後に抗NMDAR脳炎と確定診断がついた若年

女性4例の長期予後をNeurology⁵⁾に報告してから、密に連携をとりながら、抗NMDAR脳炎を中心に本邦におけるAEの啓発、診断、治療の向上に努めてきた⁶⁻¹⁰⁾。また、Glycine受容体(GlyR)抗体の発見者であるオックスフォード大学のAngela Vincent教授の協力を得て、抗GlyR抗体陽性のprogressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus (PERM)の症例を本邦で初めて報告した¹¹⁾。その他、抗GABA_B脳炎に関する最初の臨床研究¹²⁾、抗NMDAR脳炎の大規模長期予後調査¹³⁾、遅発性成人発症の抗NMDAR脳炎¹⁴⁾、抗NMDAR脳炎・脱髄重複症候群¹⁵⁾、Stiff-person spectrum disorder (SPSD)の大規模研究¹⁶⁾、およびAEに関する国際診断基準の作成¹⁷⁾にも共著者として関与してきた。

本研究の目的は、原因不明のてんかん重積状態を含め、AEおよびその類縁疾患の疑い例における抗NSA抗体の臨床的意義を明らかにすることである。

【方法】

AEあるいはその類縁疾患の疑いで当施設に入院し、文書で同意取得後、2007年1月1日～2019年12月31日の間に患者血清・髄液をペンシルバニア大学、あるいはバルセロナ大学のDalmau Labに送り、ラットの脳凍結切片を用いた免疫組織化学、特定の標的抗原を細胞表面に発現させたHEK293細胞を用いたcell-based assayあるいは細胞膜透過処理をせずに生きた状態の海馬培養細胞(live, non-permeabilized cultured hippocampal neurons)を用いた方法で抗NSA抗体を測定した連続372例(女性215例[57.8%])、抗体測定時年齢中央値44歳[5-93歳]の臨床情報を後方視的に検討した。なお、これらの研究対象者には、他施設に入院し、主治医から抗体測定を依頼され、文書で同意取得後に当科を経由して抗NSA抗体を測定した症例も含まれる。

また、以下に示す後方視的研究は、当施設の倫理委員会の承認を得て実施した。

【結果】

抗体を測定した372例81例(21.9%)、AEの疑い277例中68例(24.6%)、その類縁疾患の疑いで95例中13例(13.8%)に抗NSA抗体が検出された。一部の症例では、抗aquaporin 4 (AQP4)抗体や抗myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG)抗体を含め、複数の細胞表面抗原に対する自己抗体を有する症例も散見された。同定されたNSAの中では、NMDARが81例中50例(61.7%)と最も多く、次いで、GlyRが9例、leucine-rich glioma-inactivated 1 (LGI1)が7例、GABA_Aが5例、AMPAが4例、GABA_Bが2例、抗原未同定のNSAが5例に同定された。

本稿では、公益財団法人てんかん治療研究振興財団からの研究助成金(JERF TENKAN 17002)を得て過去3年間に実施した臨床研究のうち、てんかんに関連するテーマに焦点を絞って研究成果を示す。

I. Cryptogenic NORSEに関する後方視的臨床研究

背景と目的：1980年代から発熱を契機に突然痙攣重積状態に至り、その後、難治性部分発作が頻発する予後不良なてんかん性疾患が、発症年齢により異なる名称で呼ばれてきた。小児科領域ではdevastating epilepsy in school-age children(DESC)¹⁸⁾、fever-induced refractory epileptic encephalopathy syndrome(FIRES)¹⁹⁾、あるいはacute encephalitis with refractory repetitive partial seizure(AERRPS)²⁰⁾、一方、成人発症例ではnew-onset refractory status epilepticus(NORSE)²¹⁾の名称で呼ばれてきた。原因不明であり、ステロイドパルス療法、免疫グロブリン大量静注療法、あるいは血漿交換療法はいずれも有効性は乏しいとされてきた。また、これらに共通する病態として、てんかんが炎症を惹起し、その炎症が神経ネットワークを変化させ、難治性部分発作を生じ易くさせるという「inflammation-mediated epileptogenesis」が2011年に提唱された²²⁾。

これらの疾患はいずれも抗NSA抗体の発見

前に提唱された概念であり、抗NSA抗体測定は実施されていなかった。しかし、その後、抗LGI1抗体²³⁾や抗GABA α R抗体²⁴⁾陽性例も報告されるようになり、「原因不明」という大前提が崩れ、疾患概念も曖昧なまま、これらの名称が使用されるようになった。2015年には、NORSEは疾患名ではなく症候名として、cryptogenicとsecondaryの2群に分けて報告された²⁵⁾。

一方、2007年以降はAEが疾患概念として確立し、免疫療法が奏効するてんかん性疾患も存在することが知られるようになった。しかし、2008年以降にNORSEと思われる複数の自験例で抗NSA抗体を測定したが、血清あるいは髄液から抗NSA抗体が検出された症例はいなかった²⁶⁾。

発症時原因が明らかでない痙攣重積状態で搬送された患者で、早期に抗NSA抗体が検出されれば、抗てんかん治療に免疫療法を併用しない臨床医はいない。しかし、実臨床では、NORSE発症早期に抗体結果を得ることは困難である。また、抗体の有無がわからない状況下で強力な免疫療法を開始することも困難である。抗NMDAR脳炎の第2選択治療薬に現在位置づけられているシクロフォスファミド大量静注療法 (intravenous cyclophosphamide: IVCPA) を cryptogenic NORSE (C-NORSE) 発症早期に使用することは、感染のリスクを考えるとさらに困難になる。しかし、てんかん自体がIL-1 β 、IL-6、TNF- α などのpro-inflammatory cytokinesの産生を増加させ、てんかん閾値を下げることも知られている。もし、inflammation-mediated epileptogenesis²²⁾がC-NORSEの病態に深く関与しているならば、発症早期からIVCPAなどの強力な免疫療法を併用しても良いのではないかとこの考えも提唱されてきている。

抗NMDAR脳炎は抗体介在性疾患であり、発症から1年後にIVCPAを追加しても緩徐に回復し得る疾患である⁹⁾。一方、C-NORSEは発症早期に不可逆的脳損傷を生じる致死率の高い症候群である²¹⁾。従って、治療方針を決定する上で両者を早期に鑑別することは非常に重要である。そこで、抗体結果を待つことなく

C-NORSEを早期に予測する方法はないかと考え、本臨床研究を企画した。

本研究の目的は、C-NORSEと抗NMDAR脳炎の臨床的な違いを明らかにし、発症早期からC-NORSEを予測する通常の臨床情報に基づいたスコア (clinically-based score) を作成することである。

対象・方法：対象は、2007年1月1日～2016年8月31日の間にAEの疑いで抗NSA抗体を測定した136例である。これらの症例の臨床データを後方視的に検討し、最終的にC-NORSEと診

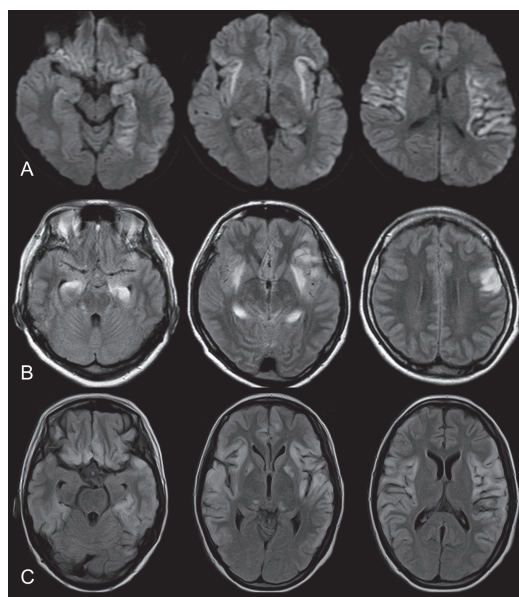


Fig. Symmetric MRI lesions in the acute stage of cryptogenic NORSE ²⁷⁾

Initial brain MRI at the onset of status epilepticus is often unremarkable, but a few days later MRI shows symmetric increased DWI or T2/FLAIR signals in the hippocampus, amygdala, insula, claustrum, thalamus, perisylvian operculum, and basal ganglia (A-C). These newly appearing lesions are likely associated with persistent seizure activity that was highly refractory to conventional antiepileptic treatments.

Brain MRIs were obtained on day 20 of the onset of status epilepticus (A, Patient 3), day 3 (B, Patient 6), and day 74 (C, Patient 9). Panel A: DWI; B and C: FLAIR images.

断した11例と抗NMDAR脳炎32例の臨床データを比較した。

結果：抗NMDAR脳炎患者と比べ、C-NORSE患者では、意識障害や痙攣発作に先行する原因不明の発熱、左右対称性の頭部MRI異常所見 (Fig.) を生じる頻度、人工呼吸器装着率は高いが、不随意運動を認める頻度は低く、痙攣重積や意識障害に先行する精神行動異常あるいは記憶力障害、髄液中のoligoclonal bands、随伴腫瘍は認めず、機能予後は不良であった。clinically-based score (C-NORSE score) は、C-NORSEの方が抗NMDAR脳炎に比べ有意に高かった。

考察：本研究では、C-NORSEと抗NMDAR脳炎の臨床像の違いから、両者の鑑別を可能にするC-NORSE score (0~6点, Tab.) を考案した。C-NORSE scoreが5点以上の症例では抗NSA抗体が検出される可能性が低いことから、抗体結果を待つことなくIVCPAを含めた強力な免疫療法を、全身状態が悪化する前の発症早期に開始することも検討しても良いのではないかと提唱した。しかし、てんかん重積を生じ易い抗GABA_A抗体陽性例を含めた多数例での検討が必要であると考察で述べた。

本研究は2017年9月にNeurol Neuroimmunol

Neuroinflammの電子版に掲載された²⁷⁾。また、同年11月には米国神経学会から電話インタビューを受け、Neurology® Podcast (電子版)のDecember 12 2017 Issueに掲載された²⁸⁾。その後、C-NORSE scoreの感度および特異度は、95.8% (95%CI 0.80-0.99), 100.0% (95%CI 0.93-1.00) であることを、2019年5月にフィラデルフィアで開催されたAAN 2019で報告し²⁹⁾、現在論文投稿中である。

Ⅱ. その他の臨床研究成果に関する概要

2017年には、髄液のみから抗MOG抗体が同定されたMOG関連脊髄炎の2例を報告した³⁰⁾。

2018年には、2016年に提唱された抗NMDAR脳炎のProbable基準¹⁷⁾の有用性を、抗NSA抗体を測定した220例で検証し、本基準の感度および特異度は87.2%と96.7%であることを報告するとともに、抗NMDAR脳炎を診断する際の診断上のピットフォールを報告した³¹⁾。また、抗NSA抗体を測定した190例に基づいて、AEおよびその類縁疾患の疑いで抗NSA抗体を測定する際の臨床上の留意点を報告した³²⁾。その他、代謝型GluR5抗体陽性脳炎の11例を共著者として報告した³³⁾。

2019年には、34例の典型的な抗NMDAR脳炎

Tab. Distinctive clinical features of C-NORSE and C-NORSE score ²⁷⁾

Etiology is more likely cryptogenic when patients have 5 or more of the first 6 clinical features without etiology readily identified ; however, the diagnosis can be made after exclusion of alternative causes including well-characterized neuronal antibodies.

1. NORSE highly resistant to conventional AEDs treatments
2. Previously healthy individual before the onset of SE
3. Presence of prodromal high fever of unknown origin
4. Absence of prodromal psycho-behavioral or memory alterations
5. Absence of sustained orofacial-limb dyskinesias under unresponsive state
6. Symmetric DWI or T2/FLAIR hyperintensities
7. Absence of well-characterized neuronal antibodies in both serum and CSF
8. Reasonable exclusion of alternative causes

C-NORSE score is the sum of the first 6 clinical features listed above (range, 0-6), but the first 2 features are mandatory.

AEDs : antiepileptic drugs ; C-NORSE: cryptogenic new-onset refractory status epilepticus ; SE: status epilepticus

患者から得られた臨床データを後方視的に分析し、本疾患の発症初期にみられる前駆性頭痛は、抗体自身が直接頭痛を引き起こすのではなく、NMDARに対する自己免疫応答に伴って生じる付帯現象 (epiphenomenon) としての無菌性髄膜炎によって生じている可能性があることを報告した³⁴⁾。また、抗IgLON5抗体陽性の神経変性疾患である抗IgLON5病と鑑別を要した孤発性CJDの1例³⁵⁾、MELASと鑑別を要した抗GABA_AR脳炎の1例を共著者として報告した³⁶⁾。

2020年には、橋本脳症の疾患概念と診断基準に関する問題点³⁷⁾、抗NMDAR抗体に加え、その他のNSAあるいはグリア細胞表面抗原抗体を有する抗体重複症候群³⁸⁾、さらに、抗NMDAR脳炎患者における妊娠への影響³⁹⁾についても、共著者として報告した。

また、発症時原因不明のてんかん重積状態で入院した129例における抗NSA抗体測定の臨床的意義⁴⁰⁾と、C-NORSE 33例における臨床症状、治療および予後に関する研究⁴¹⁾を、トロントで開催されるAAN 2020で本年4月26日に報告する予定であった。COVID-19の大流行のため、AAN 2020自体の開催は中止となったが、virtual platformの形式で発表することができた。

【結語】

これらの一連の研究により、①抗NSA抗体を介して痙攣発作が生じること、②autoimmune epileptic seizure/seizureは抗てんかん薬に対しては抵抗性を示すが、免疫療法に反応し得ること、③C-NORSEは抗NMDAR脳炎は全く異なる臨床像と病態を有しており、C-NORSE scoreを用いることにより、抗体結果を待つことなくC-NORSEをある程度予測可能であることが示された。以上から、抗NSA抗体測定はAE及びその類縁疾患の診断、鑑別および治療上有用である。

【謝辞】

本研究を実施するにあたり、見守ってくださった北里大学脳神経内科学主任教授の西山和利先生、データ収集にご協力いただいた北村英

二先生、金子淳太郎先生、富永奈保美先生、金子厚先生、須賀裕樹先生、柳田敦子先生、そして論文作成に関してご協力いただいた金澤直美様に感謝いたします。また、抗体測定のみならず論文までご指導いただいたバルセロナ大学のJosep Dalmau教授に心より感謝申し上げます。最後に、研究資金をご提供していただいた公益財団法人てんかん治療研究振興財団に厚く御礼申し上げます。

【文献】

- 1) Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2007; **61** (1): 25-36.
- 2) Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. *N Engl J Med*. 2018; **378** (9): 840-851.
- 3) Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, et al. Autoimmune epilepsy. *Autoimmun Rev*. 2016; **15** (3): 221-225.
- 4) Geis C, Planagumà J, Carreño M, Graus F, Dalmau J. Autoimmune seizures and epilepsy. *J Clin Invest*. 2019; **129** (3): 926-940.
- 5) Iizuka T, Sakai F, Ide T, Monzen T, Yoshii S, Iigaya M, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: Long-term outcome without tumor removal. *Neurology*. 2008; **70**: 504-511.
- 6) Seki M, Suzuki S, Iizuka T, Shimizu T, Nihei Y, Suzuki N, et al. Neurological response to early removal of ovarian teratoma in anti-NMDAR encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; **79**: 324-326.
- 7) Iizuka T, Yoshii S, Kan S, Hamada J, Dalmau J, Sakai F, et al. Reversible brain atrophy in anti-NMDA receptor encephalitis: a long-term observational study. *J Neurol*. 2010; **257**: 1686-1691.
- 8) Uchino A, Iizuka T, Urano Y, Arai M, Hara A, Hamada J, et al. Pseudo-piano playing motions and nocturnal hypoventilation in anti-NMDA receptor encephalitis: response to prompt

- tumor removal and immunotherapy. *Intern Med.* 2011 ; **50** (6) : 627-630.
- 9) Iizuka T, Kaneko J, Tominaga N, Someko H, Nakamura M, Ishima D, et al. Association of progressive cerebellar atrophy with long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *JAMA Neurol.* 2016 ; **73** : 706-713.
 - 10) 飯塚高浩 : 自己免疫性脳炎およびその類縁疾患における最近の進歩. *臨床神経.* 2019 ; **59** : 491-501.
 - 11) Iizuka T, Leite IM, Lang B, Waters P, Urano Y, Miyakawa S, et al. Glycine receptor antibodies are detected in progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus (PERM) but not in saccadic oscillations. *J Neurol.* 2012 ; **259** : 1566-1573.
 - 12) Lancaster E, Lai M, Peng X, Hughes E, Constantinescu R, Raizer J, 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.
 - 13) Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) receptor encephalitis : a cohort study. *Lancet Neurol.* 2013 ; **12** : 157-165.
 - 14) Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Iizuka T, Kawachi I, Bataller L, et al. Late onset anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Neurology.* 2013 ; **81** : 1058-1063.
 - 15) Titulaer MJ, Höftberger R, Iizuka T, Leypoldt F, McCracken L, Cellucci T, et al. Overlapping demyelinating syndromes and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol.* 2014 ; **75** : 411-428.
 - 16) Martinez-Hernandez E, Ariño H, McKeon A, Iizuka T, Titulaer MJ, Simabukuro MM, et al. Clinical and immunologic investigations in patients with stiff-person spectrum disorder. *JAMA Neurol.* 2016 ; **73** : 714-720.
 - 17) Graus F, Titulaer JM, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. Clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016 ; **15** : 391-404.
 - 18) Mikaeloff Y, Jambaqué I, Hertz-Pannier L, Zamfirescu A, Adamsbaum C, Plouin P, et al. Devastating epileptic encephalopathy in school-aged children (DESC) : a pseudo encephalitis. *Epilepsy Res.* 2006 ; **69** : 67-79.
 - 19) van Baalen A, Häusler M, Boor R, Rohr A, Sperner J, Kurlemann G, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIREs) : a nonencephalitic encephalopathy in childhood. *Epilepsia.* 2010 ; **51** : 1323-1328.
 - 20) Sakuma H, Awaya Y, Shiomi M, Yamanouchi H, Takahashi Y, Saito Y, et al. Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS) : a peculiar form of childhood encephalitis. *Acta Neurol Scand.* 2010 ; **121** : 251-256.
 - 21) Wilder-Smith EP, Lim EC, Teoh HL, Sharma VK, Tan JJ, Chan BP, et al. The NORSE (new-onset refractory status epilepticus) syndrome : defining a disease entity. *Ann Acad Med Singapore.* 2005 ; **34** : 417-420.
 - 22) Nabbout R, Vezzani A, Dulac O, Chiron C. Acute encephalopathy with inflammation-mediated status epilepticus. *Lancet Neurol.* 2011 ; **10** : 99-108.
 - 23) Illingworth MA, Hanrahan D, Anderson CE, O'Kane K, Anderson J, Casey M, et al. Elevated VGKC-complex antibodies in a boy with fever-induced refractory epileptic encephalopathy in school-age children (FIREs) . *Dev Med Child Neurol.* 2011 ; **53** : 1053-1057.
 - 24) Hainsworth JB, Shishido A, Theeler BJ, Carroll CG, Fasano RE. Treatment responsive GABA (B) -receptor limbic encephalitis presenting as new-onset super-refractory status epilepticus (NORSE) in a deployed U.S. soldier. *Epileptic Disord.* 2014 ; **16** : 486-493.
 - 25) Gaspard N, Foreman BP, Alvarez V, Cabrera Kang C, Probasco JC, Jongeling AC, et al. New-onset refractory status epilepticus : Etiology, clinical features, and outcome. *Neurology.*

- 2015 ; **85** : 1604-1613.
- 26) Kaneko J, Iizuka T, Asari H, Ishima D, Kasakura S, Hara A, et al. Retrospective review of 6 patients with new-onset refractory status epilepticus (NORSE) syndrome : early intervention with intravenous cyclophosphamide may improve outcome. *Neurology*. 2013 ; **80** : P07.171 (abstr) .
 - 27) Iizuka T, Kanazawa N, Kaneko J, Tominaga N, Nonoda Y, Hara A, et al. Cryptogenic NORSE : its distinctive clinical features and response to immunotherapy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017 ; **4** : e396.
 - 28) https://la.aan.com/rss/index.cfm/getfile/AAN_3368.mp3.
 - 29) Iizuka T, Kaneko J, Kaneko A, Yanagida A, Nonoda Y, Onozawa Y, et al. A clinically-based score that predicts cryptogenic new-onset refractory status epilepticus (C-NORSE) . *Neurology*. 2019 ; S11-004 (abstr) .
 - 30) Yanagida A, Iizuka T, Nagai T, Usui R, Kaneko J, Akutsu T, et al. MOG-IgG-positive multifocal myelitis with intrathecal IgG synthesis as a spectrum associated with MOG autoimmunity : two case reports. *J Neurol Sci*. 2017 ; **382** : 40-43.
 - 31) Kaneko A, Kaneko J, Tominaga N, Kanazawa N, Hattori K, Ugawa Y, et al. Pitfalls in clinical diagnosis of anti-NMDA receptor encephalitis. *J. Neurol*. 2018 ; **265** : 586-596.
 - 32) Kaneko J, Kanazawa N, Tominaga N, Kaneko A, Suga H, Usui R, et al. Practical issues in measuring autoantibodies to neuronal cell-surface antigens in autoimmune neurological disorders : 190 cases. *J Neurol Sci*. 2018 ; **390** : 26-32.
 - 33) Spatola M, Sabater L, Planagumà J, Martínez-Hernandez E, Armangué T, Prüss H, et al. Encephalitis with mGluR5 antibodies : Symptoms and antibody effects. *Neurology*. 2018 ; **90** : e1964-e1972.
 - 34) Tominaga, N, Kanazawa N, Kaneko A, Kaneko J, Kitamura E, Nakagawa H, et al. Prodromal headache in anti-NMDAR encephalitis : epiphenomenon of NMDAR autoimmunity. *Brain Behav*. 2018 ; **8** : e01012.
 - 35) Hongo Y, Iizuka T, Kaneko A, Suga H, Uchino A, Murayama S, et al. An autopsy case of MM2-thalamic subtype of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with Lewy bodies presenting as a sleep disorder mimicking anti-IgLON5 disease. *J Neurol Sci*. 2019 ; **404** : 36-39.
 - 36) Ueno H, Iizuka T, Tagane Y, Yamasaki F, Akiyama Y, Hosomi N, et al. Focal hyperperfusion and elevated lactate in the cerebral lesions with anti-GABA_AR encephalitis : A serial MRI study. *J Neuroradiol*. 2019 Nov 5.
 - 37) Mattozzi S, Sabater L, Escudero D, Ariño H, Armangué T, Simabukuro M, Iizuka T, et al. Hashimoto encephalopathy in the 21st century. *Neurology*. 2020 ; **94** (2) : e217-e224.
 - 38) Martínez-Hernandez E, Verdaguier GM, García-Serra A, Maudes E, Ariño H, Sepulveda M, et al. Clinical significance of anti-NMDAR concurrent with glial or neuronal surface antibodies. *Neurology* (in press) .
 - 39) Joubert B, García-Serra A, Planagumà J, Martínez-Hernandez E, Kraft A, Palm F, et al. Pregnancy outcome in anti-NMDAR encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020 Jan 16 ; **7** (3) . pii : e668. doi : 10.1212/NXI.0000000000000668.
 - 40) Suga H, Iizuka T, Kaneko J, Yanagida A, Kaneko A, Kitamura E, Kanazawa N, Dalmau J, Nishiyama K, et al. Status epilepticus suspected autoimmune : antibody frequency and main clinical features. *AAN 2020 (Toronto)* .
 - 41) Iizuka T, Yanagida A, Kaneko J, Nonoda Y, Iwase R, Suga H, et al. Clinical features, immunotherapy, and outcome in patients with cryptogenic NORSE. *AAN 2020 (Toronto)* .

