

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
分担研究報告書

急性脳炎のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明から新たな治療法確立に向けた研究

小児の急性脳炎（広汎性脳炎）におけるGluR ϵ 2自己抗体と予後の関連：第一報

主任研究者 高橋 幸利

独立行政法人国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター臨床研究部長

研究要旨

強い意識障害・痙攣重積で発病する小児に多い広汎性脳炎では、GluR ϵ 2抗体が髄液中に出現すると、後遺症としてのてんかん・知能障害が多いことが分かった。髄液GluR ϵ 2抗体の出現に繋がる因子としては、入院治療開始後の痙攣重積（ $p=0.02$ 、フィッシャー直接確率）・IVIG治療（ $p=0.04$ 、フィッシャー直接確率）が有意であった。髄液GluR ϵ 2抗体の出現を防止できる有効な治療法は見出せていないが、痙攣重積を来たさないことが重要と思われる。今後、症例数を増やし、治療法・GluR ϵ 2抗体・予後の3者の関係を明らかにしていきたい。

研究協力者：西村成子、久保田裕子、大谷英之、四家達彦、山崎悦子、藤原建樹（国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター）、坂口直美、近藤直実（岐阜大学医学部小児病態学）

A. 研究目的

急性脳炎の予後は、現時点では予後不良となりがちで、精神障害・高次脳機能障害・肢体不自由などに苦しむ症例がある。そのような症例が減少すると、社会福祉予算の軽減にも繋がり、社会労働人口の確保にも寄与できる。

急性脳炎症例の中に、ステロイドなどの免疫抑制治療が有効な症例があることは経験的に知られているが、なぜ有効なのか、なぜ無効な症例もあるのかといった点はこれまで不明であった。研究者らは記憶学習・てんかん病態に直接的に関与しているとされるグルタミン酸受容体（GluR）に着目し、急性脳炎の内、軽度の意識障害で始まる辺縁系脳炎などの限局性脳炎ではGluR ϵ 2に対する自己抗体が発病初期に出現し、一方、強い意識障害・痙攣重積で発

病する小児に多い広汎性脳炎（全脳炎）タイプでは、脳炎回復期からGluR ϵ 2自己抗体が現れることを、これまでの研究で見出した。今回我々は、GluR ϵ 2抗体形成と予後の関係、GluR ϵ 2抗体形成に関係する因子、免疫学的治療と予後の関係を広汎性脳炎において検討した。

B. 研究方法

神経症状初症直後より深い意識障害が出現し、痙攣重積などに初期から陥り、MRIなどの神経画像検査では大脳皮質全体に高信号病変、萎縮病変が現れる脳炎症例を広汎性脳炎型とし、22例を対象とした。

（倫理面への配慮）

文書による説明同意を得られた症例において自己抗体を測定した。

C. 研究結果

血清中のGluR ϵ 2抗体は20例中16例（80.0%）と多くの症例で認められ、予後とは関連が見られなかった。髄液中のGluR ϵ 2抗体は、19例中1

0例で認められ、予後と有意な関連が見られた(図)($p=0.03$ 、フィッシャー直接確率)。後遺障害の中では、知的障害($p=0.03$ 、Mann-Whitney's U test)、てんかん発病($p<0.01$ 、フィッシャー直接確率)と有意な関連があり、運動障害とは有意な関連が見られなかった。

髄液GluR ϵ 2抗体の形成に関連する因子としては、入院治療開始後の痙攣重積($p=0.02$ 、フィッシャー直接確率)・IVIG治療($p=0.04$ 、フィッシャー直接確率)が有意であった。多数例での検討が必要である。パルス治療、静脈麻酔治療とは有意な関係は見られなかった。

ステロイド治療・パルス治療・静脈麻酔治療・IVIG治療と知的障害の程度、てんかん発病の有無に関する予後の関係を検討した。静脈麻酔を行った症例で有意にてんかん発病が多かったが(フィッシャー直接確率 $p=0.048$)、発作の多い症例で静脈麻酔が行われるためではないかと推測している。また、IVIG治療を行った5例全例でてんかんが発病し、IVIGを行なわなかった17症例では9例てんかんが発病したのみであったが、フィッシャー直接確率は $p=0.076$ と有意ではなかった。てんかん発病のない8例には、片麻痺+四肢麻痺の3例、重度知的障害となった2例が含まれ、後遺障害が全体として強いにもかかわらず、てんかんが発病していない特徴が見られた。IVIG治療とてんかんの関係については、今後症例を増やして検討する必要がある。

D. 考察

髄液中のGluR ϵ 2抗体が、何らかのメカニズムで脳炎後遺症のうちの知的障害・てんかんの発病と関連している可能性が分かった。GluR ϵ 2は記憶学習に関与するNMDA-GluRのひとつであり、その自己免疫的障害が、知的障害につながっている可能性がある。

痙攣重積は髄液中のGluR ϵ 2抗体出現に寄与することが分かったが、重積が神経細胞の障害・細胞死を誘導し、GluRなどの神経分子の断

片化等を起こし、中枢神経系内で抗体が作られるのかもしれない。IVIG治療と抗GluR ϵ 2抗体の検出の関係は不明確な点があるが、IVIGの成分にGluR ϵ 2と交差反応する抗体が含まれていて、BBBの透過性高進等のために中枢神経系内に入った抗体を検出している可能性と、IVIG治療により何らかのメカニズムで神経細胞死を誘導している可能性が想定される。しかし、IVIG治療は重症例で行うことが多いために、痙攣重積を合併する結果かもしれない。IVIG治療を行わなかった症例では、てんかん以外の後遺症が重度であるにもかかわらず、てんかん発病が少ない傾向があり、今後詳しく検討したい。

E. 結論

強い意識障害・痙攣重積で発病する小児に多い広汎性脳炎では、GluR ϵ 2抗体が髄液中に出現すると、後遺症としてのてんかん・知能障害が多いことが分かった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takahashi Y, et al., Autoantibodies and cell-mediated autoimmunity to NMDA-type GluR ϵ 2 in patients with Rasmussen's encephalitis and chronic progressive epilepsy partialis continua, *Epilepsia*. 2005; 46 Suppl 5:152-8.
2. Kondo M, Takahashi Y, et al., A common variable immunodeficient patient who developed acute disseminated encephalomyelitis followed by the Lennox-Gastaut syndrome. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005; 16(4): 57-60.
3. Ito H, Takahashi Y, et al., A case of acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures, presenting autoantibody to glutamate receptor Glu ϵ 2, *Brain & Development*, 2005; 27: 531-534.
4. Mochizuki Y, Takahashi Y et al., Acute limbic encephalitis: a new entity?, *Neuroscience Letters*, 2006; 394: 5-8.
5. 根本英明、高橋幸利、湯浅龍彦、自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎

(autoantibody-mediated acute reversible limbic encephalitis (AMED-ARLE))、NEUROINFECTION, 2005; 10: 44-46.

6. 荒井元美, 高橋幸利、Epilepsia partialis continuaで発症した抗グルタミン酸受容体抗体陽性の亜急性脳炎、臨床神経学、2005; 45(8) : 610-612.
7. 林 祐一、高橋 幸利、犬塚 貴、他、抗グルタミン酸受容体 $\delta 2$ 、 $\epsilon 2$ 抗体を認めた非ヘルペス性辺縁系脳炎の1例、臨床神経学 2005; 45(9) : 657-662.
8. 高橋幸利、他、E グルタミン酸受容体と神経疾患、4. てんかんと抗 NMDA 受容体抗体、Clinical Neuroscience, 2006; 24(2) : 219-221.

2. 学会発表

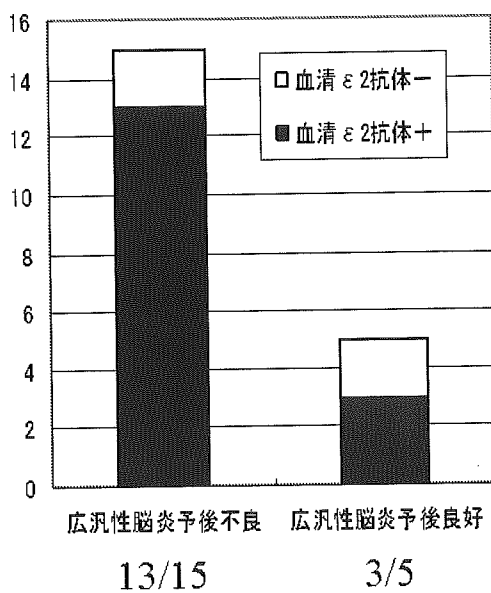
1. Takahashi Y, et al.. Autoantibodies against NMDA-GluR epsilon 2 in patients with acute encephalitis. 26th International epilepsy congress. August 28-September 1 2005, Paris.
2. 高橋幸利、他、慢性再燃性の経過をとる脳炎の臨床自己免疫学的検討、第108回日本小児科学会学術集会、2005年4月22-24日、東京.

H. 知的財産権の出願・登録状況

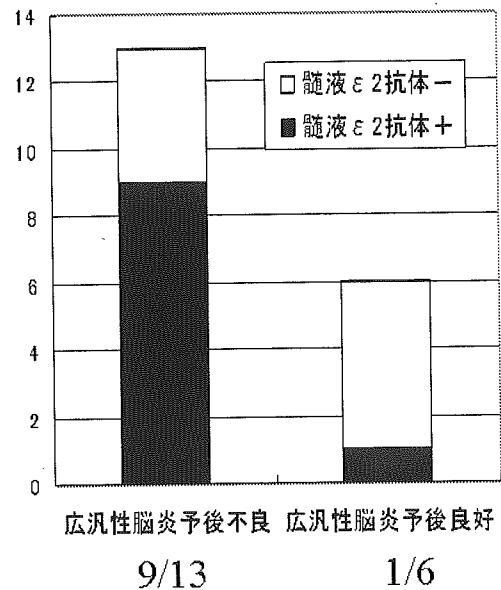
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

広汎性脳炎とGluR $\epsilon 2$ 抗体

血清 (p=0.20)



髄液 (p=0.03)



・広汎性脳炎: 髄液中のGluR $\epsilon 2$ 抗体と予後に有意な関連(フィッシャー直接確率, p=0.03)

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

分担研究報告書

急性脳炎のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明から新たな治療法確立に向けた研究

急性限局性脳炎（辺縁系脳炎）におけるGluR ϵ 2自己抗体と予後の関連：第一報

主任研究者 高橋 幸利

独立行政法人国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター臨床研究部長

研究要旨

急性脳炎の内、軽度の意識障害で始まる辺縁系脳炎などの限局性脳炎では、髄液中のGluR ϵ 2抗体は発病初期に出現し、予後とは有意な関連が見られないことが分かった。GluR自己免疫が限局性脳炎の発病時期に機能し、何らかの発病メカニズムに関与している可能性が想定された。限局性脳炎では、22例中3例（13.6%）が軽度の認知記憶障害を来したのみで、予後は広汎性脳炎に比較して、比較的良好であった。認知記憶障害につながる因子としては、痙攣重積が有意であった。

研究協力者：西村成子、久保田裕子、大谷英之、四家達彦、山崎悦子、藤原建樹（国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター）、坂口直美、近藤直実（岐阜大学医学部小児病態学）

A. 研究目的

急性脳炎の予後は、現時点では予後不良となりがちで、精神障害・高次脳機能障害・肢体不自由などに苦しむ症例がある。そのような症例が減少すると、社会福祉予算の軽減にも繋がり、社会労働人口の確保にも寄与できる。

急性脳炎症例の中に、ステロイドなどの免疫抑制治療が有効な症例があることは経験的に知られているが、なぜ有効なのか、なぜ無効な症例もあるのかといった点はこれまで不明であった。研究者らは記憶学習・てんかん病態に直接的に関与しているとされるグルタミン酸受容体（GluR）に着目し、急性脳炎の内、軽度の意識障害で始まる辺縁系脳炎などの限局性脳炎ではGluR ϵ 2に対する自己抗体が発病初期に出現し、一方、強い意識障害・痙攣重積で発病する小児に多い広汎性脳炎タイプでは、脳炎

回復期からGluR ϵ 2自己抗体が現れることを、これまでの研究で見出した。今回我々は、GluR ϵ 2抗体形成と予後の関係、GluR ϵ 2抗体形成に関係する因子、免疫学的治療と予後の関係を限局性脳炎（辺縁系脳炎）において検討した。統計値はフィッシャー直接確率を示す。

B. 研究方法

神経症状初発時に意識障害が軽度で、精神症状、幻覚、単発のけいれん発作などで発症する症例を限局性脳炎24例を対象とした。軽度の認知記憶障害のみでADL障害のほとんど見られない予後良好群と、ADL障害のある予後不良群に分類した。

（倫理面への配慮）

文書による説明同意を得られた症例において自己抗体を測定した。

C. 研究結果

血清中のGluR ϵ 2抗体は約4分の3に見られるが、予後との関連は見られなかった。髄液中のGluR ϵ 2抗体は、予後良好群で19例中15例、予後

不良群で2例中1例に認められた。予後不良群が少ないためか有意差はなかった(図) ($p=0.30$)。知的障害・運動障害は髄液GluR ϵ 2抗体陽性者18人中2例に見られたが、陰性者6名には見られず、有意な関連はなかった ($p=0.55$)。てんかんが残った症例はなかった。後遺症としてよく見られる認知記憶障害は、GluR ϵ 2抗体陽性者16人中10例に、陰性者6名中2例に見られ、有意な関連は見られなかった ($p=0.23$)。しかし、経過中の痙攣重積とは有意な関連が見られた ($p=0.016$)。

ステロイド治療・パルス治療・静脈麻酔治療・IVIG治療と、後遺症としての認知記憶障害との関係を検討した。ステロイド治療を行った11例中5例に、行わなかった10例中7例に認知記憶障害が見られた ($p=0.245$)。パルス治療を行った6例中3例に、行わなかった15例中9例に認知記憶障害が見られた ($p=0.523$)。IVIG治療を行った2例中1例に、行わなかった19例中1例に認められた ($p=0.685$)。静脈麻酔を行った症例で5例中4例に、行わなかった症例では16例中8例に認知記憶障害が認められた ($p=0.257$)。

D. 考察

限局性脳炎では、髄液中のGluR ϵ 2抗体は発病初期に出現し、予後と有意な関連が見られないことが分かった。これらの事実から推測すると、GluR自己免疫が限局性脳炎の発病時期に機能し、何らかの発病メカニズムに参与している可能性がある。一方、広汎性脳炎(全脳炎)では、髄液中のGluR ϵ 2抗体は回復期以降に出現し、予後に関係するが、発病時期の病態には関与していない可能性が大きい。

限局性脳炎では、広汎性脳炎に比較し、後遺症は比較的軽く、22例中3例(13.6%)が軽度の認知記憶障害を来したのみであった。認知記憶障害につながる因子としては、痙攣重積が

有意であった。痙攣重積は海馬に影響を与えているかもしれない。

ステロイド治療・パルス治療・静脈麻酔治療・IVIG治療などの有無と認知記憶障害の関連は見られなかったが、各治療の実施時期等を含めた、詳しい多数例での検討を行う予定である。

E. 結論

限局性脳炎ではGluR ϵ 2抗体と予後には有意な関連を見出せなかった、また、認知記憶障害防止に有効な治療法も見出せていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takahashi Y, et al., Autoantibodies and cell-mediated autoimmunity to NMDA-type GluR ϵ 2 in patients with Rasmussen's encephalitis and chronic progressive epilepsy partialis continua, *Epilepsia*. 2005; 46 Suppl 5:152-8.
2. Kondo M, Takahashi Y, et al., A common variable immunodeficient patient who developed acute disseminated encephalomyelitis followed by the Lennox-Gastaut syndrome. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005; 16(4): 57-60.
3. Ito H, Takahashi Y, et al., A case of acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures, presenting autoantibody to glutamate receptor Glu ϵ 2, *Brain & Development*, 2005; 27: 531-534.
4. Mochizuki Y, Takahashi Y et al., Acute limbic encephalitis: a new entity?, *Neuroscience Letters*, 2006; 394: 5-8.
5. 根本英明、高橋幸利、湯浅龍彦、自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎 (autoantibody-mediated acute reversible limbic encephalitis (AMED-ARLE))、*NEUROINFECTION*, 2005; 10: 44-46.
6. 荒井元美、高橋幸利、*Epilepsia partialis continua*で発症した抗グルタミ

ン酸受容体抗体陽性の亜急性性脳炎、臨床神経学、2005；45(8)：610-612.

7. 林 祐一、高橋 幸利、犬塚 貴、他、抗グルタミン酸受容体 $\delta 2$ 、 $\epsilon 2$ 抗体を認めた非ヘルペス性辺縁系脳炎の1例、臨床神経学 2005；45(9)：657-662.
8. 高橋幸利、他、E グルタミン酸受容体と神経疾患、4. てんかんと抗 NMDA 受容体抗体、Clinical Neuroscience, 2006；24(2)：219-221.

2. 学会発表

1. Takahashi Y, et al.. Autoantibodies against NMDA-GluR epsilon 2 in patients with acute encephalitis. 26th International epilepsy congress. August 28-September 1 2005, Paris.

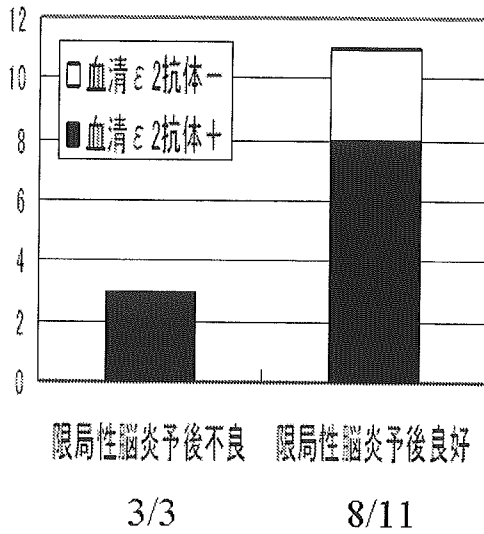
2. 高橋幸利、他、慢性再燃性の経過をとる脳炎の臨床自己免疫学的検討、第108回日本小児科学会学術集会、2005年4月22-24日、東京.

H. 知的財産権の出願・登録状況

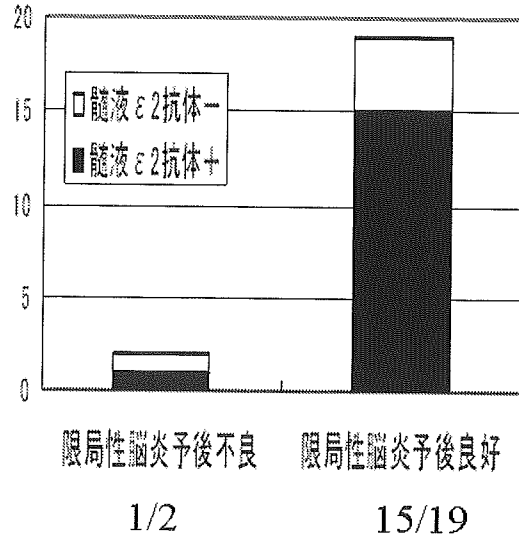
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

限局性脳炎とGluR $\epsilon 2$ 抗体

血清 (p=0.30)



髄液 (p=0.30)



グルタミン酸受容体自己免疫の基礎的検討

分担研究者 森 寿 富山大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨

グルタミン酸受容体に対する抗体が関わりと考えられる急性脳炎の新たなスクリーニング系の開発と病態の分子的機序を明らかにすることを目的に、遺伝子組換え法により、大腸菌ならびに培養細胞においてグルタミン酸受容体チャネルサブユニットの発現系を構築した。この系を用いて、今後新たなスクリーニング系の構築を進めたい。

A. 研究目的

急性脳炎の病理、病態の分子機構を明らかにすることは、新たな治療法の開発や後天的な精神・身体障害を軽減し、国民福祉に貢献する重要な課題である。我々は急性脳炎の発症機構について、グルタミン酸受容体(GluR)に焦点をあてた研究を進めている。GluR チャネルは、脳高次機能の基礎と考えられるシナプス可塑性、神経回路形成に深く関わる分子である。一方で GluR チャネルの異常な活性化は急性、慢性の脳疾患で観察される神経細胞死において中心的役割を果たしている。我々は、小児の慢性進行性持続性部分てんかん症例の血清及び髄液中に NMDA 型 GluR ϵ 2 サブユニットに対する自己抗体を見出し、この疾患に関わる可能性を示唆した。本研究では、グルタミン酸受容体自己免疫の基礎的検討をすすめるために、GluR チャネルサブユニットに対する新たな自己抗体スクリーニング系の開発、ならびに GluR サブユニットに

対する自己免疫を誘導したモデルマウスの開発と解析を目的として研究をすすめる。

B. 研究方法

前脳に発現する NMDA 型 GluR ϵ 1 ならびに GluR ζ 1 サブユニットを中心に、自己免疫の際のエピトープになりうるアミノ末端側細胞外領域を大腸菌で、GST との融合蛋白として発現精製する。この融合蛋白を用いて患者血清スクリーニングのための ELISA を構築する。さらに、これらのサブユニットの全長蛋白を発現させる細胞株を樹立することを目的に、HEK293 細胞に哺乳類細胞で高発現するプラスミド pCAGGS にこれらのサブユニット遺伝子を接続したベクターを構築し、HEK293 細胞に導入し発現を検討する。また、個体からの材料が得やすいマウスをモデルとして NMDA 型 GluR ζ 1 サブユニットに対する自己免疫を誘導したモデルマウスを開発する。

(倫理面への配慮)

本研究には遺伝子組換え実験ならびに動物実験が含まれるので、本学の組換えDNA実験安全委員会ならびに動物実験委員会に研究申請を行い、承認を得て行った。

C. 研究成果

大腸菌での蛋白発現誘導ベクターを構築し、GSTとの融合蛋白としてGluR ζ 1サブユニットの細胞外領域を発現させた。発現融合蛋白を、グルタチオンカラムを用いて精製した。また、HEK細胞でのGluR ζ 1ならびにGluRe1サブユニットの全長を発現するベクターを構築し、それぞれの特異抗体で発現を確認できた。さらに、モデルマウスの作製のために、GluR ζ 1の細胞外領域と、抗原性が非常に高い破傷風毒素との融合蛋白の発現ベクターを構築した。この発現ベクターと、免疫を賦活化するためのサイトカインであるGM-CSFならびにFlt3Lの発現ベクターをジーンガンによりマウス皮内に直接遺伝子導入する方法で免疫を行い、モデルマウスの作成を進めている。これらの研究成果の他に、本年度はグルタミン酸受容体GluR δ 2の個体レベルでの機能解析を進め、運動学習とシナプス維持にこのサブユニットが重要な機能を担っていることを明らかにした。

D. 考察

GST融合蛋白を、GluR ζ 1のアミノ末端領域をいくつかの断片に分断して発現を

試みたがほとんど発現せず、アミノ末端全体を融合蛋白として発現させた場合の発現効率が、最も高かった。しかしながら、現在の条件では、発現量が少なく安定的なELISAの構築は困難と考えられるので、大量発現と精製の条件検討を進めている。また培養細胞に発現させたGluRサブユニットを用いて、患者血清でのウェスタンブロット法による抗体検出の条件検討を進めている。

E. 結論

組換え遺伝子法により、大腸菌ならびに培養細胞においてグルタミン酸受容体チャンネルサブユニットの発現系を構築した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- NMDA receptors play important roles in acquisition and expression of the eyeblink conditioned response in glutamate receptor subunit δ 2 mutant mice. Kato Y, Takatsuki K, Kawahara S, Fukunaga S, Mori H, Mishina M, Kirino Y. *Neuroscience*, 135 : 1017-1023, 2005.
- Autoantibodies and cell-mediated autoimmunity to NMDA-type GluRe2 in patients with Rasmussen's encephalitis and chronic progressive epilepsy

partialis continua. Takahashi Y. Mori H.
Mishina M. Watanabe M. Kondo N.
Shimomura J. Kubota Y. Matsuda K.
Fukushima K. Shiroma N. Akasaka N.
Nishida H. Imamura A. Watanabe H.
Sugiyama N. Ikezawa M. Fujiwara T.
Epilepsia, 46 : 152-158, 2005.

- Control of synaptic connection by glutamate receptor $\delta 2$ in the adult cerebellum. Takeuchi T. Miyazaki T.

Watanabe M. Mori H. Sakimura K.
Mishina M. **J. Neurosci.**, 25 :
2146-2156, 2005.

- グルタミン酸受容体チャンネルの構造と機能 森寿 生化学 第77巻、p619-629, 2005(総説)

- H. 知的財産権の出願・登録状況なし

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

分担研究報告書

急性脳炎のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明から新たな治療法確立に向けた研究

当初、統合失調症と診断された抗 GluR ϵ 2 抗体陽性脳炎の 2 小児例

分担研究者 湯浅 龍彦 国立精神・神経センター国府台病院神経内科部長

研究要旨

急性脳炎の抗グルタミン酸受容体自己免疫病態を解明し治療法を確立するためには、辺縁系脳炎の臨床病態とグルタミン酸受容体抗体の関連を調べる必要がある。ここでは、精神症状で発症した 10 代の小児 2 症例を報告した。成人例と小児例の抗体の動態の違いから 10 代のいずれかの時期に小児から成人へと成長する過程において、抗グルタミン酸受容体に対する自己免疫機序になんらかの転換期があるのではないかと考えられ、それにより小児と成人では異なった臨床経過および抗体の動態を示すものと推測された。

共同研究者：根本 英明、渡部 京太^{*}、金樹英^{*^{*}} 国立精神・神経センター国府台病院精神科

A. 研究目的

本研究班において、我々の施設で分担された研究テーマは辺縁系脳炎の臨床評価であり、辺縁系脳炎症例における脳炎とグルタミン酸受容体抗体の関連を調べ、その臨床症状・疫学に至るまでの研究・評価をすることを目的とする。

B. 研究方法

グルタミン酸受容体抗体の関与する辺縁系脳炎において、小児と成人では抗体の推移や後遺症の有無も違ってくることは主任研究者の高橋幸利により明らかにされているが、我々は、小児例と成人例の差異について今後より詳しく評価していくために、小児と成人の中間に位置する 10 代の辺縁系脳炎患者 2 例について、臨床報告をした。

（倫理面への配慮）

2 症例とも氏名や患者番号など個人を特定しえる情報を隠して報告した。グルタミン酸受容体自己抗体の測定に当たっては、両人とも未成年であったため、保護者より規定の承諾書を用い、承諾を得た。

C. 研究結果

症例 1：13 歳男性。主訴：幻視・恐怖感。既往歴：熱性痙攣(1～3 歳：3 回)。家族歴：特記事項なし。現病歴：2004 年 2～3 月、5 日間の登校拒否。5 月下旬、左手の違和感で発症。6 月 5 日、部活後、放心状態となり、数時間後帰宅したがその間の記憶がまったくなかった。6 月 11 日、当院児童精神科を紹介受診。統合失調症と診断され、ジアゼパム・スルピリド・リスペリドン・ピペリデン・レボメプロマジン処方され帰宅。その夜、全身が強直したため、スルピリド・リスペリドン・レボメプロマジンは中止。6 月 14 日、意識障害のため入院。6 月 16 日、髄液細胞数 19/3、蛋白 40mg/dl。6 月 17 日、4 回の強直性痙攣が出現。徐々に重積したため当科受診。MRI 拡散強調画像で右の側頭葉内側がやや高信号であったが、造影効果はなかった。脳波は基礎波：びまん性に 23～25Hz γ 波、spike(-)、右の側頭部～頭頂部で高振幅、光刺激：driving(-)、過呼吸：build up(-)。髄液は、細胞数軽度上昇、HSV 1・2DNA(PCR)陰性。血清抗体価の優位な上昇はなかった。ステロイド・パルス療法を急性期と回復期に 2 回施行。記憶障害が急速に改善。回復期には抗 GluR ϵ 2 抗体も消失した。

症例 2：11 歳男性。主訴：意識障害・痙攣・

四肢固縮。既往歴・家族歴：特記事項なし。2003年夏から月1回程度の気分の落ち込みがあった。10月、当院児童精神科を受診し双極性障害と診断された。2004年9月4日、部活から帰ってから「疲れた」と言い元気がなかった。夕方から全身を数分間強張らせたとのこと。9月5日、当院に救急受診、精神科に精神統合失調症疑いで入院。9月6日、37.9℃の発熱と全身強直性痙攣出現。9月7日、当科に紹介されたが、髄液・頭部CTに異常を認めなかった。しかし、非ヘルペス性辺縁系脳炎を疑い、当科へ転科。MRIでは、FLAIR・拡散強調画像で右の側頭葉内側がやや高信号であったが、造影効果はなかった。脳波は基礎波：10Hz α 波に中等度の25Hz γ 波混入、 α -blocking良好、光刺激：8・9・10・11・12・14・16Hzでdriving(+), 過呼吸：build up(-)。髄液は、細胞数正常、インフルエンザA・B、HSV、CMV抗体とも陰性、HSV1・2DNA(PCR)陰性。血清抗体価の優位な上昇はなかった。ステロイド・パルス療法を施行せず観察を行った。長期に渡り、記憶障害が遷延。回復期の抗GluR ϵ 2抗体は消失せず、 δ 2抗体も新たに出現した。

D. 考察

小児の急性脳炎においては急性期に抗グルタミン酸受容体自己抗体が出現せず、回復期に出現することが多く、抗体が出現する症例においては後遺症を残すことが多い。成人の急性脳炎においては急性期に抗体が出現することが多く、回復期には消失し、後遺症を残さないことが多い。症状の出現・改善と抗体の消長には相関関係があるように思われる。

しかし、今回報告した小児と成人の移行期である10代の2症例においては、1例が成人症例タイプであり、急性期に出現した抗体は回復期には消失し、後遺症を残さないで回復した。もう1例は小児症例タイプであり、急性期に加え回復期にも新たな抗体が出現し記憶力障害という後遺症を残した。

E. 結論

今回の10代の2症例から、小児と成人ではなんらかの因子の違いによって抗体の出現

時期や症状の消長の違いがあることが予測された。今回の10代の2症例を鑑みるに、小児から成人へと成長する過程において、抗グルタミン酸受容体に対する自己免疫機序のなんらかの転換期があるのではないかと推測した。

今後は、その因子を解明していくことで、抗グルタミン酸受容体自己免疫が関与する急性脳炎の発症のメカニズムを解き明かすことが期待できる。そのためにも引き続き調査・研究していくことが必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 湯浅龍彦, 根本英明: 大脳辺縁系を侵す主な疾患非ヘルペス性辺縁系脳炎—自己抗体が介在する急性可逆性辺縁系脳炎について—.

CLINICAL NEUROSCIENCE 2005, 23(1), 75-78.

2. 根本英明, 高橋幸利, 湯浅龍彦: 自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎

(autoantibody-mediated acute reversible limbic encephalitis (AMED-ARLE)).

NEUROINFECTION 2005, 10(1), 44-46.

2. 学会発表

1. 根本英明、急性可逆性脳炎～AMED-ARLE～、第20回徳島神経疾患症例検討会—西部地区—、2005年11月24日、徳島。

H. 知的財産所有権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
分担研究報告書

急性脳炎のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明から新たな治療法確立に向けた研究

「本研究班で扱う辺縁系脳炎の枠組みと登録基準の提案」

A framework of limbic encephalitis dealing with in our research
group

分担研究者 湯浅龍彦 国立精神・神経センター国府台病院 神経内科 部長

研究要旨

本研究では、本研究班で扱う辺縁系脳炎をどう整理すべきか新たな枠組みを提案し、研究に資する。本研究班では、辺縁系脳炎をその原因から、1) paraneoplastic LE (PNLE)、2) LE by viral infection (LEVI)、3) LE with autoimmune disease (LEAD)、4) LE etiology not yet determined (LE-End) に大きく分けて論ずることの至便性と妥当性について論じ、更に本研究班で扱う辺縁系脳炎（脳症）の登録基準（案）を示した。

A. 目的

辺縁系を侵す疾患は多種多様である。痴呆を伴う神経変性疾患の代表としてアルツハイマー病では、海馬の萎縮を来すし、原発性あるいは転移性脳腫瘍が辺縁系を侵す場合もまれでない。ミトコンドリア脳症においても側頭葉に辺縁病変を来すことがある。辺縁系脳炎という範疇に限ってもウイルス性脳炎、プリオン病、傍腫瘍性神経症候群など多彩である。最近のMRI 拡散強調画像によれば、プリオン病である孤発性CJDにおいても辺縁系が侵されることが示されている。また、辺縁系に親和性をもつウイルスとしてはherpes simplex virus[1]が最もポピュラーであるが、更にhuman herpes virus 6 [2]、La Crosse virus[3]、まれに帯状疱疹ウイルス[4]なども辺縁系を侵す。

これらの多様な原因の中にあって近年

Sjögren 症候群やMorvan 症候群[5]など自己免疫性疾患に辺縁系脳炎が報告され、また、特に我が国においては若年女性にやや好発する原因不明の辺縁系脳炎（脳症）の存在が注目されている。本研究班で扱う辺縁系脳炎についての概念の整理と定義をはっきりしておく必要がある。

B. 結果

辺縁系症候群の臨床

1969年、GlaserとPincus[6]は剖検や脳生検で辺縁系に病変が確認された5症例について報告した。これらの5症例においては以下のような多彩な症状が記載されている。すなわち変動する失見当識と記憶障害を呈した例、catatonic schizophreniaと診断された症例、唇と舌打ち、咀嚼、嚥下運動などの自動運動、一過性低ナトリウム

血症、発熱、精神運動発作を来した妄想型の統合失調症と診断された例、あるいは、てんかん大発作やミオクローヌス発作、叫び、怒り、幻聴、興奮などを呈した例である。これらから我々は辺縁系に関わる多彩な臨床症状の一面を伺い知ることができる。

そもそも辺縁系が情動、行動、内蔵運動機能に密接に関連することを最初に指摘したのは、Papez(1937)[7]である。その後、この辺縁系を電気刺激することにより、様々な反応が惹起されることが報告され、口腔運動、咀嚼、嚥下運動、防御的反応、攻撃的反応、不安、感情の鈍麻、恐怖などの情動反応、自律神経機能すなわち膀胱、脈拍、血圧、呼吸などの反応が引き起こされることが明らかになった。また、両側の扁桃核が障害された時にはKlüver-Bucy 症候群といわれる特異な症候群がもたらされ、両側の海馬が障害されると重篤な近時記憶障害が引き起こされる。辺縁系は幾つかの複合的な構造のネットワークを形成するが、表1には辺縁系を構成する各部位別の症候を示した。

辺縁系脳炎の新たな枠組みの提案

辺縁系脳炎(LE)に関しては、いくつかの原因、あるいは病態が存在するが、その分類については、現在なお、多くの混乱がみられる。そのような現状に鑑みて、著者はこれら辺縁系脳炎(脳症)に新たな枠組みを提案したい(図1)。

辺縁系脳炎の最も代表的な原因として、傍腫瘍性神経症候群の一型としてのparaneoplastic limbic encephalitis (PNLE)をまず取り上げることは妥当な判断であろう。次にウイルス感染による辺縁系

脳炎LE by viral infection(LEVI)が重要であろうし、第3に何らかの自己免疫疾患に合併する辺縁系脳炎LE with autoimmune disease (LEAD)が重要と考えられる。以上は何れも原因が特定できるLEということである。他方LEには原因が特定できないものが多く存在する。これらの原因未定の辺縁系脳炎の為にLE-End(LE etiology not yet determined)という枠組みを設定して、それらを一時的にこの枠内で整理することを提案したい。この分類の意図は、原因不明のLEを取り敢えずLE-Endとして括っにおいて、兎も角足場を設けていたずらな混乱を回避したいという所にある。そしていづれ原因が明らかになり次第に1) PNLEなり、2)LEVIなり、3) LEADに編入して行くことよといと考える。

1) paraneoplastic LE (PNLE)

癌患者において癌の直接浸潤によらない辺縁系脳炎の存在を指摘したのはCorsellisら(1968)[8]である。多くの例は亜急性進行性の経過をとり、近時記憶障害、けいれん発作、意識障害、人格の変化、幻覚、うつなどを呈す。

PNLE が先行して後に潜在していた癌が見つかることが少なくない。原発の腫瘍としては肺癌 (small cell lung cancer)、精巣腫瘍、乳癌などの頻度が高い。PNLEに関連して抗神経抗体である anti-Hu, anti-Ta/Ma2, ANNA-3, anti-CRMP5/CV2 などいくつかの自己抗体が検出されている[9]。

2) LE by viral infection (LEVI)

いくつかのウイルスが辺縁系に親和性を

持つことが知られている。問題は、ウイルスがどのような理由で辺縁系に特異性を発揮するのかその機序の解明であるが、今後の課題である。

3) LE with autoimmune disease (LEAD)

既存の自己免疫性疾患を有する個体に辺縁系脳炎を合併することが知られている。Buckleyら[5]は、Morvan症候群に辺縁系脳炎を合併した症例を報告し、これらの2例に抗 voltage-gated potassium channel (VGKC)抗体の存在を明らかにした。同様にSchottら[10]は、Morvan症候群を呈さない辺縁系脳炎の症例において、抗VGKC抗体を有す1例を報告している。

4) LE etiology not yet determined (LE-End)

この枠組みには、MRIにて辺縁系に病変が指摘されるものや、臨床的に辺縁系症候群を呈すもののうち、原因が特定できないものを分類する。

近年、楠原と庄司(1994)[11]は非ヘルペス性急性辺縁系脳炎(ALE)として以下のように定義した。すなわちこれは急性辺縁系脳炎であって、両側海馬・扁桃体などにMRIで異常を指摘でき、髄液で軽度の細胞増加、蛋白増加を呈し、ELISA、PCRにてHSV1、および2とも陰性であり、悪性腫瘍の合併が否定され、比較的経過はよいものである。

一方、近年わが国において精神症状で初発し、比較的若年女性に好発する脳炎が散発している。その臨床症状から著者はそれらも又辺縁系脳炎と考えているが、脳MRIでは比較的变化に乏しい。

これらの中で、急性(或は亜急性)に発症し可逆性の経過をとる辺縁系脳炎を acute reversible limbic encephalitis (ARLE)と呼ぶことにした。それらを、MR所見のはっきりしているMR(P)と、MR所見のはっきりしていないMR(N)に分けて考えることにした。楠原と庄司が定義するALEはARLE-MR(P)/ALEと表現し、MR所見に乏しい比較的若年女性に好発する脳炎の例をARLE-MR(N)と符号する。両者の異動が問題となるが、今後の検討課題である。

ウイルス感染や腫瘍などが否定された場合には非ヘルペス性・非傍腫瘍性急性可逆性辺縁系脳炎 non-herpetic non-paraneoplastic acute reversible limbic encephalitis (NHNP-ARLE)と呼ぶ。

ARLE-MR(P)/ALEであれ、ARLE-MR(N)であれ原因未同定の辺縁系脳炎にあつては、今後はより詳細な原因ウイルスの同定、あるいは背景にある疾患の解明や何らかの生物学的マーカーを指標とした病態の理解が重要となる。NHNP-ARLEにあつては免疫学的な機序を介した病態成立機転により注意と関心を向けていくことが大切と考える。

以上、辺縁系脳炎の診断はまずもってその臨床症状からなされるべきであるし、多彩な症状がこれに関わっていることを念頭におかなければならない。そしてMRIなどの画像診断はあくまでも補助診断であることを肝に命じることが肝要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 湯浅龍彦, 根本英明: 大脳辺縁系を侵す主な疾患非ヘルペス性辺縁系脳炎—自己抗体が介在する急性可逆性辺縁系脳炎

について。

CLINICAL NEUROSCIENCE 2005,
23(1), 75-78.

2. 根本英明, 高橋幸利, 湯浅龍彦: 自己
抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎
(autoantibody-mediated acute
reversible limbic encephalitis
(AMED-ARLE)). NEUROINFECTION 2005,
10(1), 44-46.

2. 学会発表

1. 根本英明, 急性可逆性脳炎～

AMED-ARLE～、第20回徳島神経疾患症例検
討会－西部地区－、2005年11月24日、徳
島。

H. 知的財産所有権の出願・登録状況
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

本研究班で扱う辺縁系脳炎の登録基準(登録基準A)の提案

本研究班では、急性辺縁系脳炎・脳症の研究班登録基準として以下の基準を設定する。

急性脳炎・脳症であって、

- 1) MR画像にて辺縁系に明瞭な病変を有すもの、あるいは
- 2) MR画像所見が乏しくとも、以下に提示するような補足臨床症状を有して辺縁系脳炎が疑われる例。
- 3) 補足臨床症状(表1)としては、精神症状(行動異常、思考減裂、興奮状態、幻聴、幻臭、精神運動興奮状態、統合失調症、緊張病など)、けいれん発作、けいれん重責、呼吸不全、循環動態不全、血圧変動、性欲亢進、眠気、持続覚醒、流涎、過食、食欲不振、味覚障害、近時記憶障害などである。

原因未同定の一群の辺縁系脳炎 LE etiology not yet determined(LE-End)の登録基準(案)
概念:ここでは、既知の疾患カテゴリーに入らない疾患であって、MR画像所見、あるいは、臨床症状から辺縁系脳炎が疑われるものの中から、以下の特徴を有すものを(LE-end)に登録する。

(臨床の特徴)

比較的若年(女性>男性)を冒し(但し、年齢基準は設けない)、

- ① 不定の前駆症状(感冒様症状)に引き続いて、

② 急性に発症する脳炎、脳症である。

③そして、(登録基準 A)に示した辺縁系脳炎の特徴を有す。

(検査の特徴)

④髄液の軽度の異常(細胞数と髄液蛋白軽度上昇)

⑤ MRI の異常 (軽度な所見または明瞭な病変を呈す)

(生物学的な特徴)

⑥ 抗 GluRe2 抗体が証明されるか、あるいは、

⑦ その他疾患に特異的な何らかな生物指標の証明

判定：

尚、目安としてであるが、診断の確度は、① ② ③では possible,

④と⑤ が加わって probable,

更に生物学的な特徴⑥⑦ が証明されれば definit と見做せる。

文献

- 1)Shoji H, Wakasugi K, Miura Y, et al.Herpesvirus Infections of the central nervous system. Jpn. J. Infect. Dis. 2002;55:6-13.
- 2) Wainwright MS, Martin PL, Morse RRP, et al.Human herpes vorus 6 limbic encephalitis after stem cell transplantation. Ann.Neurol.2001;50:612-619.
- 3) Sokol DK, Kleiman MB, Garg BP.LaCrosse viral encephalitis mimics herpes simplex viral encephalitis. Pediatr. Neurol.2001;25:413-415.
- 4) Tattevin P, Schortgen F, de Broucke T, et al.Varicella-zoster virus limbic encephalitis in an immunocompromised patient. Scand.J.Infect.Dis.2001;33:786-788.
- 5) Buckley C, Oger J, Clover L, et al.Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. Ann. Neurol.2001; 50:73-78.
- 6) Glaser GH & Pincus JH. Limbic encephalitis. J. Nervous Mental Disease1969;149:59-67.
- 7)Papez JW.A proposed mechanism of emotion. Arch. Neurol. Psychiat.1937;38:725-743.
- 8)Corsellis JAN,Goldberg GJ,Norton AR."Limbic encephalitis"and its association with carcinoma. Brain 1968;91:481-496.
- 9)Voltz R.Paraneoplastic neurological syndromes: an update on diagnosis, pathogenesis and therapy. Lancet Neurology 2002;1: 294 - 305.
- 10)Schott JM,Harkness K,Barnes J,et al.Amnesia,cerebral atrophy, and autoimmunity. Lancet 2003;361:1266.
- 11)楠原智彦、庄司紘史、加地正英、ほか.非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の存在について. 臨床神経 1994;34:1083-1088.

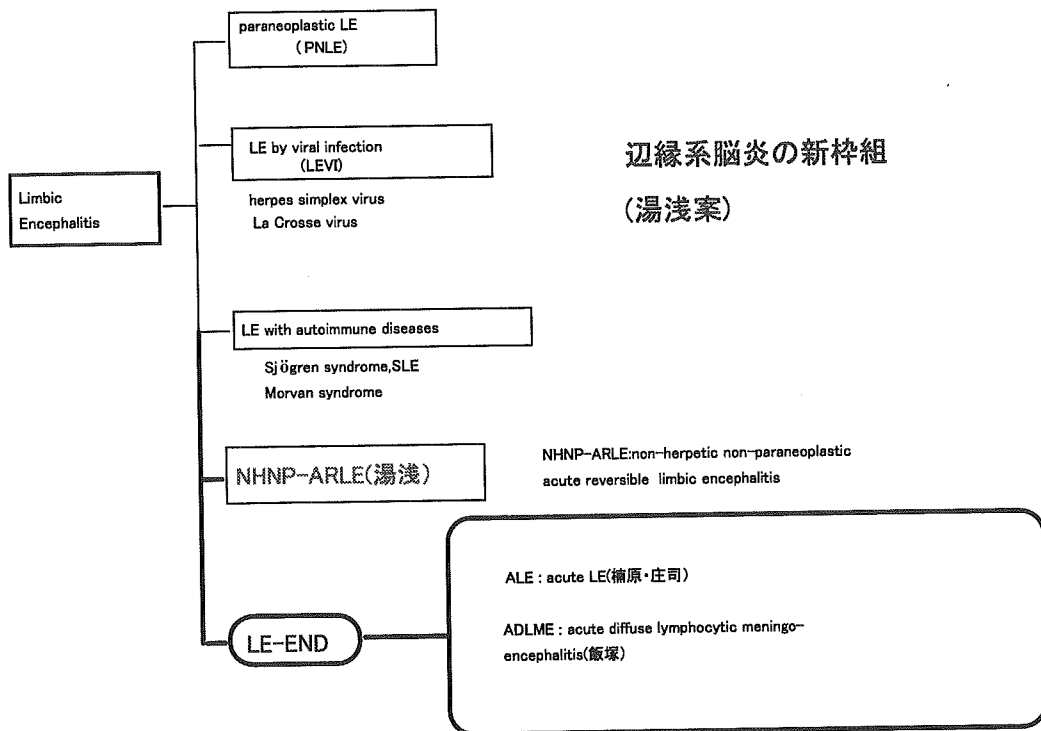


表 1: 辺縁系の部位別と症候

1) 扁桃体 Amygdala

腸管運動, 流涎, 排便,
下顎の運動
瞳孔の変化
体温, 血圧, 呼吸,
性欲亢進, 過食,
恐怖, 鈍感, 眠気,
精神盲,
食欲不振,
Klüver-Bucy

2) 海馬 Hippocampus

近時記憶, 無感動,
けいれん,
情動反応に関する視床下核の制御

3) 前帯状回 Anterior cingulate

血圧, 脈拍, 呼吸, 腸の蠕動,
流涎, 膀胱機能,
恐怖,
性行動の異常,
コルサコフ様状態,
無言無動, 無感動,
一過性の運動性失語,

4) 島回 Insula

内臓感覚, 内臓運動,
呼吸停止,
嘔気, 流涎,
血圧,
戦慄

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
分担研究報告書

急性脳炎のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明から新たな治療法確立に向けた研究

インフルエンザ脳症を含む小児の急性脳炎・脳症の実態調査

分担研究者 森島 恒雄

岡山大学大学院医歯学総合研究科病態機構学 小児医科学 教授

研究要旨

インフルエンザ脳症は、ウイルスの脳への感染は認められず、またリンパ球などの炎症細胞の集積もないため、脳炎ではなく、脳症と呼ぶべき病態である。近年、診療ガイドラインとして、インフルエンザ脳症が疑われる症例の初期対応、インフルエンザ脳症の診断指針、インフルエンザ脳症の治療指針が示された。インフルエンザ脳症の治療として、ステロイドパルス治療の有効性が明らかとなったが、これはその病態として存在する、サイトカインストームや、全身のアポトーシス進行の抑制が背景にあると思われ、本研究班の標的であるグルタミン酸受容体自己免疫病態の治療にも応用が可能と思われる。また、こうしたインフルエンザ脳症の発症メカニズムの解明や診断・治療法の確立は、他の病原による脳症や脳炎の解析や診療にも応用が可能となろう。今後、小児科領域の日本における疫学調査、診療の実態を明らかにすべく、全国調査を開始していく。

A. 研究目的

我が国における、小児の急性脳炎・脳症の実際を先ず明らかにし、発症機序の解明や有効な診断・治療方法の確立を目指す。

B. 研究方法

- ①インフルエンザ脳症研究の本研究への応用
- ②HHV6による脳障害機序の解明
- ③それ以外の病因も含めた小児の脳炎・脳症の全国疫学調査

以上について、先ずインフルエンザ脳症と他の急性脳症との共通点と違いを明らかにすることが重要と考え、調査を実施した。

C. 結果

インフルエンザ脳症は、ウイルスの脳への感染は認められず、またリンパ球などの炎症細胞の集積もないため、脳炎ではなく、脳症と呼ぶべき病態である。診療ガイドラインとして、インフルエンザ脳症が疑われる症例の初期対応、インフルエンザ脳症の診断指針、インフルエンザ脳症の治療指針を提示した。インフルエンザ脳症の特異的療法（ガイドライン）として、ステロイドパルス治療の有効性が明らかとなった。発症に関与する遺伝子多型の一部が明らかとなりつつある。（図参照）

一方、インフルエンザに次いで重要な脳症の病原体であるHHV6について、検討したところ、脳症以外にも痙攣などとの関与を示す報告が認められた。（表1参照）

D. 考察

小児における急性脳炎・脳症の実態の把握のため、全国調査を実施していく予定である。これにより、まず病原による症状・予後の差異、発症病理の違いなどを明らかにし、診断・治療法の確立に役立てる。

E. 結論

HHV6などインフルエンザ以外にも、急性脳症はしばしば認められる。小児の本症の予後の改善には、これらの病態・早期診断法、治療法の確立が急務である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamashita N, Morishima T, HHV-6 and seizures. *Herpes*. 2005 Oct;12(2):46-9.
2. Nunoi H, Mercado MR, Mizukami T, Okajima K, Morishima T, Sakata H, Nakayama S, Mori S, Hayashi M, Mori H, Kagimoto S, Kanegasaki S, Watanabe K, Adachi N, Endo F. Apoptosis under hypercytokinemia is a possible pathogenesis in influenza-associated encephalopathy. *Pediatr Int*. 2005 Apr;47(2):175-9.
3. Kimura H, Ihira M, Enomoto Y, Kawada J, Ito Y, Morishima T, Yoshikawa T, Asano Y. Rapid detection of herpes simplex virus DNA in cerebrospinal fluid: comparison between loop-mediated isothermal amplification and real-time PCR. *Med Microbiol Immunol (Berl)*. 2005; 194(4): 181-5.
4. Fukuda M, Kitaichi K, Abe F, Fujimoto Y, Takagi K, Takagi K, Morishima T, Hasegawa T. Altered brain penetration of diclofenac and mefenamic acid, but not acetaminophen, in Shiga-like toxin II-treated mice. *J Pharmacol Sci*. 2005; 97(4): 525-32.
5. 森島恒雄、臨床免疫学（上）-基礎研究の進歩と最新の臨床- インフルエンザ脳症、日本臨床、2005；63：521-527.

H. 知的財産権の出願・登録状況 特に無し