

インフルエンザ脳症

※ インフルエンザの感染に伴ない急激に進行する脳障害であり、インフルエンザにおける熱性痙攣などを除く。

※ 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。

診断基準 ー早期診断から治療へー

1) 神経所見

確定例

JCS 20以上の意識障害*

* 痙攣抑制目的で抗痙攣剤を使用したことによる鎮静状態は除外する。
* 抗痙攣剤による鎮静状態か、意識障害かの鑑別が困難な場合は経過によって判断する。

2) 頭部CT検査

確定例

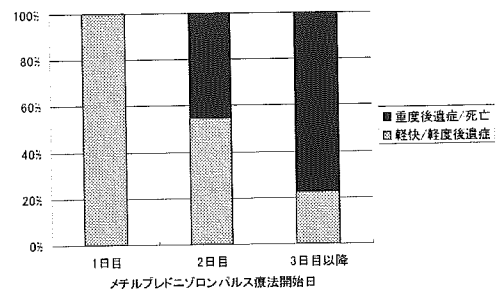
びまん性低吸収域(全脳、大脳皮質全域)
局所性低吸収域(両側視床、一側大脳半球など)
脳幹浮腫(脳幹周囲の脳槽の狭小化)
皮髄境界不鮮明

疑い例

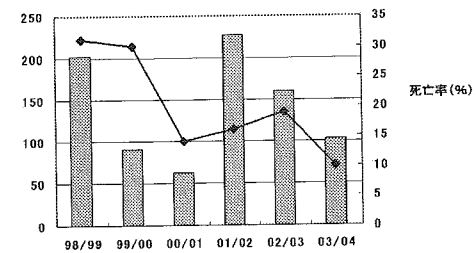
脳浮腫が疑われる場合(脳表クモ膜下腔または脳室の軽度狭小化)*

* 痙攣の影響と思われる軽度脳浮腫は除外する。

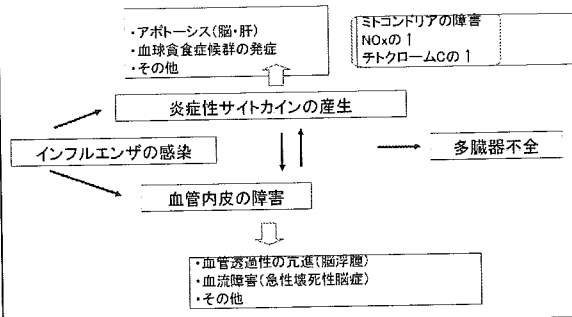
メチルプレドニゾンパルス療法開始日と転帰



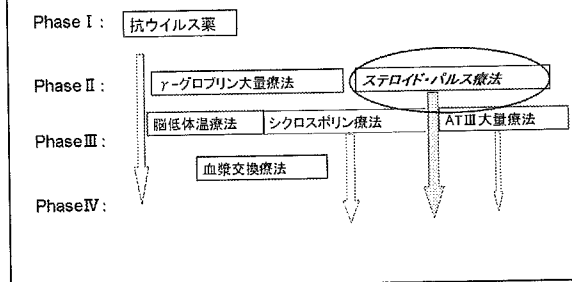
Number of Cases and Mortality



現在までの結果から推測される発症機序

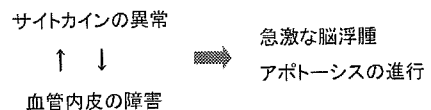


インフルエンザ脳症の特異的療法(ガイドライン)



これまでの研究で明らかになったこと、まだ不明なこと。

Q. 脳症の子どもに起きていることは?



Q. なぜ一部の子どもに起きているのか?

?

Table 1: Clinical features of primary HHV-6 infection-associated seizures.

	Reference
● Congenital infection due to maternal HHV-6 reactivation can cause refractory seizures and neurodevelopment retardation.	Lanari et al.
● Neonates can be infected with HHV-6 after birth and develop afebrile seizures, despite the presence of maternal antibody.	Zerr et al. Sugimoto et al.
● Infants with primary HHV-6 infection are more likely to have seizures.	Hall et al. Asano et al.
● Primary HHV-6 infection does not trigger simple FS.	Hukin et al. Teach et al. Zerr et al.
● Primary HHV-6 infection is associated with atypical FS, such as partial, prolonged and repeated seizures.	Suga et al.

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

抗グルタミン酸受容体 $\epsilon 2$ 抗体陽性の急性脳炎患者の 臨床および免疫組織学的特徴に関する検討

分担研究者：犬塚 貴 岐阜大学大学院医学系研究科 神経内科・老年学分野 教授

研究要旨

過去3年間に当院を受診した急性脳炎・脳症患者10例に対し血清・髄液中のNMDA型グルタミン酸受容体(GluR) $\epsilon 2$ subunitに対する抗体を測定した。うち4例の患者の発症急性期髄液中にIgM型抗GluR $\epsilon 2$ 抗体を認め、その後同抗体の陰性化を確認した。これら4症例は臨床および検査所見上、可逆性辺縁系脳炎の特徴を有した。IgM型抗GluR $\epsilon 2$ 抗体陽性の患者血清を一次抗体とし、ラット脳を用いて施行した免疫組織化学的分析では海馬および大脳皮質の神経細胞および樹状突起近位部が染色性を示した。

研究協力者：木村 暁夫、田中 優司、保住 功

A. 研究目的

NMDA型抗GluR $\epsilon 2$ 抗体を有する急性脳炎・脳症患者の臨床および免疫組織学的特徴を明らかにする。

B. 研究方法

対象は過去3年間で当院を受診した急性脳炎・脳症患者10例(n=10, 男性:女性=4:6, 平均年齢=44歳, NPNHLE (non-paraneoplastic, non-herpetic limbic encephalitis) =4例, etiology-unknown meningoencephalitis=1例, anti-Hu antibody positive paraneoplastic limbic encephalitis=1例, bacterial meningo-encephalitis=1例, MELAS=1例, cryptococcal meningoencephalitis=1例, ADEM=1例)。文書による患者もしくは家族の同意のもと血清・髄液を採取した。GluR $\epsilon 2$ 分子全長を発現する培養細胞のホモジネートの上清を用いwestern blottingを施行した。その後、血清および髄液のIgM抗GluR $\epsilon 2$ 抗体が共に陽性を示した3例の血清を一次抗体として、ラット脳に対し免疫組織学的分析を加えた。

(倫理面への配慮)

本研究における急性脳炎・脳症患者の血清および髄液中の抗GluR抗体の測定に関しては、

厚生労働省の臨床研究倫理指針(平成15年7月)に基づき国立病院機構静岡てんかん・神経医療センターにおいて作成された

説明および同意文書を用いて行った。また免疫組織学的分析に用いたラット脳に関しては、岐阜大学大学院医学研究科動物実験委員会の承認を得た上で施行した。

C. 研究結果

4例(NPNHLE=3例, etiology-unknown meningoencephalitis=1例)の発症急性期の髄液中にIgM抗GluR $\epsilon 2$ 抗体を認め、全例ともその後陰性化した。4例はともに急性期に難治性の痙攣発作、幻覚や異常行動などの精神症状を呈し、後遺症として健忘および近時記憶障害を残した。一方運動機能や感覚系などに異常は残さなかった。

4例中3例にステロイド治療を施行したが、全3例で痙攣発作の減少と意識レベルの改善を認めた。

頭部MRI所見では3例で側頭葉内側面(2例が両側、1例が右側のみ)のT2/FLAIR/Diffusion画像における高信号を示し、1例では異常信号を認めなかった。全4例ともに急性期の浮腫性変化と慢性期における大脳皮質の萎縮性変化を呈した。急性期もしくは亜急性期のSPECT画像では3例で側頭葉内側の血流低下を1例で血流増加を認めた。この血流増加を認めた1例の慢性期(発症17ヵ月後)

の SPECT 画像では上記血流増加部位は低下を示した。また全 4 例で大脳皮質の斑状の血流低下を呈した。脳波では 3 例の一側側頭葉に棘波を、全 4 例で全般性徐波の混入を認め数週から数ヶ月間持続した。

髄液中 IgM 抗体が陽性を示した 4 例中 3 例において血清 IgM および IgG 抗体が陽性を示した。この 3 例の血清を用いた免疫組織化学的分析では 3 例全てで海馬および大脳皮質の神経細胞の細胞質と樹状突起近位部が染色された。Western blotting に使用したのと同じ GluR ϵ 2 抗原を用いた吸着試験では、上記部位における免疫反応性は著明に減少した。

D. 考察

以上の結果より発症急性期に髄液中の IgM 抗 GluR ϵ 2 抗体が陽性を示す急性脳炎患者は臨床および検査所見上、可逆性辺縁系脳炎の特徴を有すると考えられた。免疫組織学的に患者血清が染色性を有した部位は、過去の報告では前脳部位とされる GluR ϵ 2 抗原の発現部位に矛盾するものではなかった。

ステロイド治療に対する反応性および免疫組織学的分析の結果より疾患の背景に同抗体を介した自己免疫学的機序が存在する可能性が示唆された。

E. 結論

臨床および検査所見上、可逆性辺縁系脳炎と診断された急性脳炎症例の一部に発症急性期の髄液中に IgM 抗 GluR ϵ 2 抗体が出現し後に陰性化する一群があると考えられた。今後は同抗体を有する急性脳炎に対し有効な治療

法を確立するため、さらなる症例の蓄積と抗免疫療法の有効性に関する詳細な検討および分子細胞生物学的手法を用いた病態に及ぼす抗体のもつ直接的な役割の解明が必要であると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

林 祐一、松山善次郎、高橋幸利ら：抗グルタミン酸受容体 δ 2, ϵ 2 抗体をみとめた非ヘルペス性脳炎の 1 例 臨床神経学 45 巻 9 号；657-662:2005

2. 学会発表

木村暁夫、林 祐一、鈴木欣宏ら：抗 GluR ϵ 2 抗体陽性成人脳炎 4 例の臨床的検討 第 46 回日本神経学会総会 鹿児島 2005.5.25

木村暁夫、櫻井岳郎、香村彰宏ら：多発ニューロパチーにて発症し、その後脳症を呈し頭部 MRI にて対称性びまん性病巣を認めた SLE の 1 例：第 18 回日本神経免疫学会学術集会 名古屋 2006.3.2-3

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

当科で経験した非ヘルペス性辺縁系脳炎

分担研究者 岡本幸市 群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学 教授

研究要旨：辺縁系症候を示し原因が確立できなかった非ヘルペス性辺縁系脳炎の自験10例を臨床的に検討した。ウイルス感染や自己免疫的機序が示唆される症例もあったが証明には至らなかった。MRIでは5例に側頭葉内側部や前障に病変があり、初期から記憶障害が目立ち痙攣を後遺症とする例が多かった。一方、MRIで異常のない5例では異常行動・精神症候で始まる重症例が多いが、死亡した1例を除き最終的な予後は良好であった。辺縁系脳炎には複数の病態を異にする重症が存在することが示唆された。本検討ではMRIで異常のない例の行動異常や精神症状を辺縁系障害に由来すると考え組み入れたが、近縁の脳炎との異同を明確にするためにも辺縁系症候をさらに吟味していく必要があると思われた。ステロイドパルス療法は発症早期に積極的に考慮すべき治療法であると考えられた。多面的な検討を加えさらに症例を蓄積する必要がある。

研究協力者：田中 真

A. はじめに

辺縁系の障害を主体とする辺縁系脳炎は、(1)単純ヘルペス脳炎に代表される既知のウイルス感染によるもの、(2)傍腫瘍性神経症候群の一型としての paraneoplastic limbic encephalitis、(3)シェーグレン症候群などの自己免疫性疾患に伴うもの、および(4)原因の特定されていないものに分類される¹⁾。さらに、原因の特定されないものの中には脳MRI所見を有するものと欠くものが知られているとともに、臨床的特徴の共通性も着目されている。しかし、現在までこれらの病態の分類や疾患としての位置づけに関しては必ずしもコンセンサスが得られておらず、総合的な検討を加えた症例の蓄積が必要である。

B. 対象と方法

今回の報告では、我々が当施設で1990年から2005年の間に経験した原因の特定されない辺縁系脳炎(上述の(4)に相当するもの)を後方視的に検討した。選択基準(inclusion criteria)として、1)臨床的

になんらかの辺縁系症状がみられること、2)中枢神経系の炎症を示唆する検査所見が存在すること、および3)他に明らかな既知の原因が存在しないこと、を採用した。

これらの基準は不完全で暫定的なものであるが、この種の疾患の症例数は多くなく、初期のスクリーニング的症例収集の段階では十分であると考えた。

(倫理面への配慮)

説明同意を得られた症例において検討した。

C. 結果

当該期間の当科入院患者の中で10例(平均32歳)が該当した(表1)。女性6例(18-40歳,平均25歳)、男性4例(24-55歳,平均41歳)であり、若年女性に多い傾向がみられた。

前駆症状を認める場合には、感冒様症状を示す例が多いが、耳下腺腫脹を認めるものや妊娠中の症例もみられた。頭痛を認める症例もみられたが前駆症状か疾患本来の症状かの判定が困難であった。急性期には発熱・異常行動・情動不安定・健忘がみられ、1例を

除き種々の程度の意識障害が存在し、痙攣発作を伴っていた。2例で亀井の報告²⁾にある口ジスキネジーがみられた。

臨床検査成績では末梢血の白血球数が症例1で低下していた以外は正常ないし増加を示した。炎症反応(CRP)は症例2で終始正常であったが、急性期に測定された症例ではすべて軽度上昇していた。髄液検査は症例

表1：症例の要約

症例	年齢	性	前駆症状等	急性期(病初期)の症状・症候				
				発熱	精神症候	意識	痙攣	その他
1	20	F	耳下腺部腫脹	+	幼稚化・多弁	II	+	皮疹
2	40	F	-	-	-	清明	-	-
3	34	F	(妊娠8ヵ月)	+	徘徊・異常行動	II	+	皮疹・OD
4	36	M	-	+	-	III	+	-
5	50	M	咽頭痛・微熱	+	幻臭・幻視	II	+	高度徐脈
6	24	M	感冒様症状・微熱	+	感情失禁・異常行動	I	+	-
7	21	F	頭痛?	+	異常行動・易怒性	III	+	OD
8	18	F	後頭部痛?	+	徘徊・不眠・不安	I	+	-
9	18	F	頭痛?	+	離院・暴力的行為	I	+	-
10	55	M	感冒様症状	+	幻覚・不穏・徘徊	II	+	*1

I, IIおよびIIIはそれぞれJapan Coma Scaleに対応。*1:発汗過多, 頻呼吸, 頻脈。

? : 辺縁系脳炎そのものの症状の可能性あり。OD: oral dyskinesia。

No. 1から5はMRI上異常所見あり。No. 6から10はMRI上異常所見なし。

表2：脳MRI所見

症例	病変部位	MRI所見				
		T1W	T2W	FLAIR	DW	Gd
1	両側前障	正	高	高	高	N
2	両側側頭葉内側部	正	高	高	未	N
3	両側側頭葉内側部・前障	低	高	高	高	N
4	両側側頭葉内側部	低	高	高	高	N
5	左側頭葉内側部	低	高	高	高	N

T1W: T1強調画像, T2W: T2強調画像, DW: 拡散強調画像。

Gd: ガドリニウム造影効果, 正: 正常信号, 低: 低信号,

高: 高信号, 未: 未施行, N: 造影効果なし。

症例番号は表1に同じ。

1から5では細胞数が4ないし7個/ μ lであったが、症例6から10では急性期に検査されなかった症例9を除いて細胞数の増加がみられた。脳波は症例2以外で全般的徐波化や棘波が出現していた。症例1, 3, 4および5では肝機能障害がみられ、症例5では薬剤性と考えられた。症例6では抗カルジオリピン抗体IgGが20U/ml, ループスアンチコアグulant(+)であったが、臨床症候との関連は明らかにできなかった。症例7は血球貪食症候群(HPS)を合併し死亡した。血清

中抗GluR抗体はIgG- ϵ 2またはIgM- ϵ 2が検索し得た5例中3例で陽性, 他の1例(死亡例)で髄液中にのみIgG- ϵ 2陽性であった。

脳MRIでは症例1から5で異常がみられ, 他の症例では異常を認めなかった(表2)。病変部位は海馬・扁桃体を含む側頭葉内側部が多く, 通常は左右対称性であった。症例1では両側の前障と考えられる部位に対称性

の病変を示し, 側頭葉内側部の病変を欠いていたことが特徴であった。症例5では左側頭葉内側部のみの片側性病変を認めた。通常はT2強調画像(T2W), FLAIR画像および拡散強調画像(DW)で高信号として描出され, T1強調画像(T1W)では低信号(図1)または正常であり, 造影効果はみられなかった。既報³⁾のように長期に経過観察できた例では側頭葉内側部の病巣部位は慢性期に萎縮性変化を示した(図1)。

健忘が目立った5例(症例1から5)はいずれもMRIで異常がみられた症例であり, 半年~10年さかのぼる逆行性健忘と前向性健忘がみられ, 後遺症として軽度ないし中等度の記憶障害が残存し, 4例では痙攣の治療を継続することが必要であった(表3)。MRI上異常所見のなかった症例6から10では精神症状や行動異常が目立ち, 在院日数が長い傾向があり, 3例で人工呼吸器を必要とした。しかしこの群ではHPSにて死亡した症例7

を除いて最終的な予後は良好であった。症例6は症状が完全に消失した後に再発した。

急性期にステロイドパルス療法を行った6例のうち5例で意識レベルの改善、痙攣発作の軽減、記憶障害の改善などの効果を示した。症例7では無効であった。

MRI上の異常は側頭葉内側部や前障にT2W, FLAIR, DWで高信号, T1Wで低または等信号としてみられた。この群では記憶障害が目立つ例が多く, ステロイドパルス療法が4例で行われ, いずれも有効であった。1例を除き痙攣が後遺症として残った。MRIで辺縁系に異常のない5例は異常行動で始まり, 記憶障害は軽度であるが高率に人工呼吸器を装着し, 在院が長期にわたる重症例が多い傾向がみられた。しかし, 最終的には死亡した1例を除

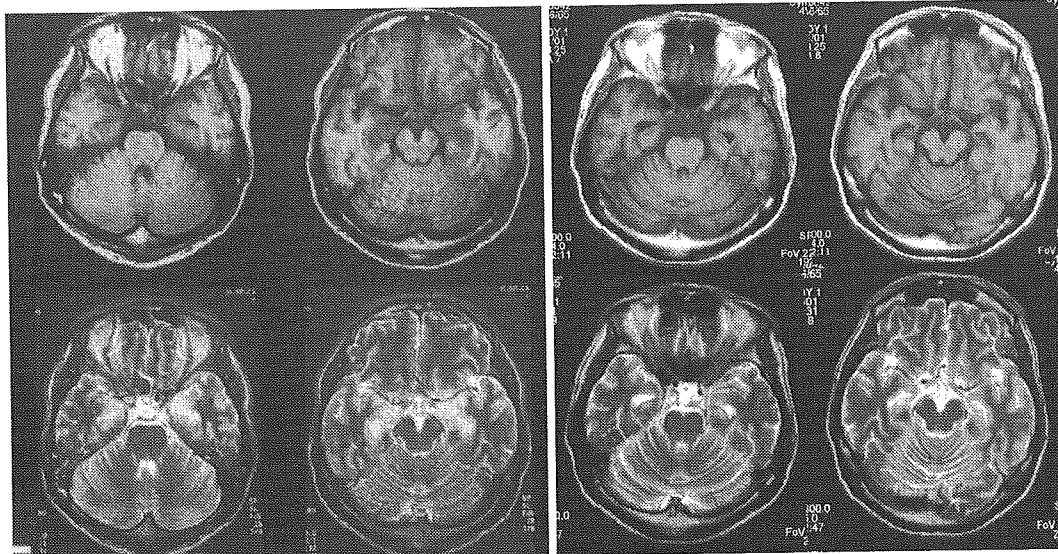


図1：症例4のMRI

左のセットが発症9日目, 右が発症3年後。いずれも上段がT1W, 下段がT2W。

D. 考察

今回の検討で用いた非ヘルペス性辺縁系脳炎の選択基準では, MRIでの異常所見の有無は問わず, 辺縁系の障害に基づく臨床症状の存在を重視した。その結果選択された自験10例はMRI所見を示す5例と異常を認めなかった5例では症候や経過が異なっていた。

予後は比較的良好であった。この2群の間には病因や障害部位の違いがあり, 今回辺縁系脳炎として選択された群にも少なくとも2つ以上の亜型が存在することが示唆される。なお, 症例1では, 白血球(リンパ球)減少, 皮疹, 肝障害などからウイルス感染が, 症例6では自己免疫的機序が推定されたが

表3：治療・後遺症

症例	MPT	ACV	その他の処置等	在院期間	後遺症など
1	有効	+		4週	軽度記憶障害・痙攣
2	有効	-		7週	軽度記憶障害・寒気(ゾクゾク感)
3	有効	+	γグロブリン併用	4週	軽度記憶障害・痙攣・正常分娩
4	有効	+	Resp	12週	記憶障害・痙攣
5	-	-		8週	記憶障害・痙攣
6	有効	+	完全治癒後再発あり	7週	完全治癒後再発あり
7	無効	+	Resp・気切・死亡	12週	HPSにて死亡
8	-	+	Resp	11週	性格変化・軽度記憶障害
9	-	+		4週	痙攣
10	-	+	Resp・気切	20週	ほぼ正常に回復

MPT:methylprednisolone pulse therapy (1クール=1,000mg/day x 3 days)

ACV: Acyclovirによる治療を行った症例は(+), 行わなかった症例は(-)

Resp:人工呼吸器装着, 平均在院期間: 症例1~5=7週, 症例6~10=11週

症例番号は表1に同じ。

証明には至らなかった。

今回の検討では MRI で異常のない例の精神症候を辺縁系の障害に由来する可能性があると考えて組み入れた。しかし、亀井²⁾の若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎(AJFNHE)と重複する臨床症状や経過がみられた。辺縁系症状は多彩で、時に曖昧になる可能性があり、MRI 上異常をみない非ヘルペス性辺縁系脳炎と AJFNHE との異同を考察する上でも、今後辺縁系症候を吟味してゆく必要があると思われた。

今回の経験では、原因が特定されないことから特異的な治療が行えなかったのは当然であるが、6例にメチルプレドニソロンパルス療法(MPT)を行った。うち5例で有効であり、死亡した1例でのみ無効と判断された。単純ヘルペス脳炎においても MPT は有効な治療であることが報告されており、非ヘルペス性辺縁系脳炎においても疾患早期に積極的に考慮すべき治療の選択肢であると考えられた。

E. 結論

1. 辺縁系症候を示し原因が確立できなかった脳炎の自験10例を検討した。
2. 1例(症例1)ではウイルス感染が、他の1例(症例6)では自己免疫的機序が推定されたが証明には至らなかった。
3. MRI の異常は5例で側頭葉内側部や前障に T2W, FLAIR, DW で高信号, T1W で低または等信号としてみられた。記憶障害が目立つ例が多く、後遺症として痙攣を残すものが多かった。
4. MRI で辺縁系に異常のない5例は異常行動で始まり、記憶障害は軽度であるが高率に人工呼吸器を装着し、在院が長期にわたる重症例が多い傾向がみられた。しかし、最終的には死亡した1例を除き予後は比較的良好であった。
5. 今回の検討では MRI で異常のない例の精神症候を辺縁系の障害に由来する可能性があると考えて組み入れたが、AJFNHE(亀井)²⁾との異同を考察する上でも、辺縁

系症候をもう少し吟味していく必要があると思われた。

6. ステロイドパルス療法は発症早期に積極的に考慮すべき治療法であると考えられた。

謝 辞

抗グルタミン酸受容体抗体を測定していただいた国立病院機構静岡てんかん・神経医療センターの高橋幸利先生に感謝致します。

文 献

1. 湯浅龍彦：辺縁系脳炎の新しい枠組み。神経内科 59：1-4, 2003
2. 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)。神経進歩 48：827-835, 2004
3. 橋本由紀子, ほか：側頭葉てんかんを呈した非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の1例。神経内科 58：55-58, 2003

F.健康危険情報

特になし

G.研究発表

1.論文発表

なし

2.学会発表

第47回日本神経学会総会(2006年5月)
にて発表予定

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

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の診断基準，疫学に関する検討 —自験例を含めて—

分担研究者 梶 龍兒 徳島大学神経内科 教授

研究要旨

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (non-herpetic acute limbic encephalitis: NHALE) はいくつかの臨床的特徴を有する疾患といわれているが、その概念はいまだ定まっていない。今回、われわれは経験症例より辺縁系脳炎の診断における問題点、症例のバックグラウンドの検討、生物学的マーカーを指標とした病態の理解を目指したい。これらが引いては診断治療の基準作成につながるものと考えている。

A. 研究目的

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (non-herpetic acute limbic encephalitis: NHALE) は 1) PCR, ELISA にて herpes simplex virus (HSV) 陰性, 2) MRI 上側頭葉内側—海馬・扁桃体に限局した病変を呈し, 3) 髄液検査では軽度の蛋白および細胞数の増加を示し, 4) 悪性腫瘍の合併が否定された, 5) 比較的経過の良好な症例群を指すとされている。今回、われわれは上記 1)～5) を満たす抗グルタミン酸受容体抗体 (抗 GluR 抗体) 陽性の辺縁系脳炎と考えられる症例を経験した。この症例を含めて辺縁系脳炎の診断における問題点、症例のバックグラウンドの検討、生物学的マーカーを指標とした病態の理解を目指した。この作業は原因不明の脳炎として診断・治療に難渋している小児や若年者の症例群の解明、救済につながるものと期待される。

B. 症 例

患者は 11 歳、男児。2003 年 1 月 7 日より発熱し、1 月 10 日に解熱した。1 月 12 日に全身性間代性痙攣を 2 回おこしたため近医へ搬送、入院。

同日 38.6°C の発熱を認め、計 8 回の痙攣を認めた。1 月 13 日には意識障害を認め、痙攣が頻発したため同日当院へ入院した。入院時意識レベルは JCSIII-300 であった。検査所見では髄液検査にて細胞数が 75/3、蛋白が 58 mg/dl (IgG 高値) と上昇していた。脳波においても異常所見を認めた。頭部 MRI では発症時にはとくに異常所見を認めなかったが、寛解した第 36 病日に撮像した頭部 MRI では海馬、扁桃に萎縮を認めたことから、ここを病変部位とした辺縁系脳炎と考えた。本例では有意なウイルス抗体価の上昇はなく、しかしながら第 11 病日に得た血清ならびに髄液にて抗 GluR 抗体のうち抗 GluR ϵ 2 抗体 (IgG) が陽性であった。この抗体は第 31 病日では血清のみで陽性で髄液にて陰性、第 80 病日では両方のサンプルで陰性であった。本例においては大量免疫グロブリン静注療法などの免疫調節治療を行い、症状寛解へと導くことができた。なお、本研究班における発表について賛同を得た。

C. 考 察

辺縁系脳炎は臨床的／病因的特徴により 1) 悪性腫瘍に伴うもの、2) ウイルス感染に伴うもの、

3) 自己免疫疾患を背景に持つもの, 4) 原因不明のものに分類される. 4) はとくに非ヘルペス性急性辺縁系脳炎と定義されたものだが, 近年, 若年女性に好発する急性辺縁系脳炎の存在も報告されている. 一方でこれらの臨床的視点とは別に抗 GluR 抗体や電子依存性カリウムチャンネル抗体などが辺縁系脳炎の症例で検出されており, 本例は抗 GluR α 2 抗体陽性の急性辺縁系脳炎ということでやはり中枢神経系における自己免疫機序を基礎病態が示唆された.

D. 結 論

診断, 臨床経過を検討するうえで抗 GluR 抗体が有用であり, さらに病態との関連について検討していきたい.

E. 健康危険情報(総括研究報告書へ)

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

前縦隔奇形種によると思われる傍腫瘍性辺縁系脳炎の1例

分担研究者 熊本 俊秀 大分大学医学部 教授

研究要旨

症例は22歳、女性。一晚中壁に向かって話しかける、独笑などの精神症状に続いて、意識障害と全身性の痙攣重積状態になり当科に入院した。入院後、難治性の痙攣重積状態は長期間にわたって持続し、抗てんかん薬に抵抗性で、人工呼吸器管理下に大量チアミラール療法を行った。経過中、前縦隔奇形種が認められ、数カ月後に腫瘍摘出を行ったところ、術後、経口抗てんかん薬のみで痙攣抑制が可能となり、意識レベルも改善し、会話可能にまでなった。血中・髄液中の既知の抗神経抗体は陰性だが、小脳顆粒細胞に陽性反応がみられた。以上より、前縦隔奇形種に伴う傍腫瘍性辺縁系脳炎と診断した。血中・髄液中の抗GluR抗体は病初期に陽性だったが、経過中に陰性化した。この抗体の発現が神経細胞傷害機序によるものか、あるいは脳炎や痙攣、さらに傍腫瘍性病変の発症機序に関連したものかについては、さらに検討していく必要がある。

共同研究者

軸丸 美香 大分大学医学部脳・神経機能統御講座（内科学第三）、大学院生

岡崎 敏郎 大分大学医学部脳・神経機能統御講座（内科学第三）、医員

加隈 香苗 大分大学医学部脳・神経機能統御講座（内科学第三）、医員

大林 光念 大分大学医学部脳・神経機能統御講座（内科学第三）、講師

田中 恵子 新潟大学脳研究所神経内科、助教授

高橋 幸利 静岡てんかん・神経医療センター小児科、部長

既往歴・生活歴：特記すべきことなし

家族歴：母親が悪性リンパ腫で死亡

現病歴：2004年7月20日に自動車運転中にガードレールに接触する事故を起こし、救急病院の脳神経外科に搬送された。とくに頭部を含め外傷はなかったが、不穏状態となり、一晚中壁に向かって話しかける、独笑などの精神症状がみられた。頭部MRI、脳波、各種血液検査でも異常がみられず、反応性精神病を疑われ、同22日に精神病院に転院した。その直後から徐々に意識障害が進行し、頻脈、発熱に続いて顔面より始まる全身性の痙攣が出現し、再度脳神経外科に転院した。呼吸機能が低下し、人工呼吸器が装着され、チアミラールナトリウム（イソゾール®）をはじめ抗痙攣薬を投与されたが、効果なく、精査、加療目的で8月5日に当科入院となった。

入院時現症：人工呼吸器管理下にあったが、一般身体所見では、体温36.4℃、脈拍80/分、血圧126/78 mmHgで理学所見では、右上肺野に湿性ラ音を聴診する他は、とくに異常はなかった。

神経学的所見では、チアミラールナトリウム投与中であり意識は評価不能であったが、痙攣性四肢麻痺、深部反射亢進、痛み刺激に反応なし、自律神経症状（頻脈、発汗過多）を認めた。対光反射、角膜反射および眼頭位反射は正常でその他の脳神経系にも異常はなく、項部硬直などの髄膜刺激症状や病的反射はみられなかった。痙攣重積状態で、発作は口を尖らせる、モグモグさせるといった自動運動から始まり、両側性に上下肢を進展さ

A. 研究目的

辺縁系脳炎には、ヘルペス性脳炎の他、ヘルペス以外のウイルス感染、自己免疫疾患に伴うもの、傍腫瘍性などが原因として知られている。なかでも、近年、腫瘍摘出術により症状の改善を認める奇形種による傍腫瘍性と考えられる辺縁系脳炎の一群の存在が知られており、この新しい辺縁系脳炎の臨床像を確立し、病態を明らかにすることは極めて重要である¹⁻⁷⁾。今回、我々は前縦隔奇形種の摘出により著明な症状の改善をみた辺縁系脳炎を経験したので、抗グルタミン酸受容体（GluR）抗体価を含めて報告した。

B. 症例

症例：22歳、女性。

主訴：意識障害、痙攣重積発作

せる運動へと波及する強直性痙攣で、眼球は上方に偏倚した。各種抗てんかん薬に反応せず、大量チアミラールナトリウム療法を開始した。

入院時検査：検血では白血球増多、軽度貧血認められた。血液生化学では、GPT, CRP、遊離 T3 (2.54 pg/ml)、抗 TPO 抗体 (0.7 U/ml)、髄液検査では、初圧 270mmH₂O、細胞数 26/3 個 (全て単球)、糖 72mg/dl (同時血糖 126 mg/dl)、IgG (27.7%) が高値を示した他は異常がなかった。血清および髄液中の各種ウイルス抗体価に有意な上昇はなく、HSV-1, HSV-2 の PCR も陰性であった。抗 GluR 抗体は、血清では IgM-・2, IgG-・2, IgM-・2 が陽性で、髄液では IgM-・2 が陽性であった。

画像検査では、頭部 MRI は第 1 病日を含め、経過中も海馬および帯状回などの辺縁系に何ら異常所見を認めなかった (図・)。胸部 CT スキャンでは、右前縦隔に中心部が cystic な solid な腫瘍がみられ、画像上奇形種が最も考えられた (図 2)。

入院後経過 (図 3)：入院後、難治性の痙攣重症状態は長期間に渡って持続し、カルバマゼピン (CBZ) をはじめ種々の抗痙攣薬を経鼻的に投与するとともに、大量の持続チアミラールナトリウム療法を行った。しかし、チアミラールナトリウムを少しでも減量すると直ぐに痙攣発作が起こる状態は数カ月にも及び、意識の改善もなかった。頭部 MRI では異常信号域を認めなかったが、臨床的に辺縁系脳炎が考えられた。経過中胸部 CT にて前縦隔に腫瘍が認められ、また、血清・髄液中の GluR 抗体は陰性化したことから、傍腫瘍性辺縁系脳炎を疑った。既知の血清・髄液中の抗神経抗体 (抗 Yo, Hu, Ri, CV2, Tr, Ma2, amphiphysin 抗体) は陰性だったが、免疫染色ではラット小脳の顆粒細胞に弱陽性反応がみられ、未知の抗体の存在の可能性が示唆された。難治性の痙攣重症と昏睡が遷延するため、家族の承諾および倫理委員会の承認を得て、治療として前縦隔腫瘍の摘出術を施行したところ、術後 3 週目には、意識レベルは呼びかけに応じ、声を出すまでに改善し、それまでコントロール不能であった痙攣発作も CBZ 600mg/日にて抑制できるようになった。なお、摘出腫瘍の組織型は成熟奇形腫であった。

C. 考察

本症例は、入院時および経過中の頭部 MRI において何ら有意の異常所見を認めなかったが、精神症状で初発し、HSV-1 および HSV-2 の抗体価の有意な上昇はなく、また PCR でも陰性で、非ヘルペ

ス性辺縁系脳炎と考えた。その原因として、初め若年女性であり、抗 GluR 抗体、また、抗 TPO 抗体が陽性であったことから、湯浅が提唱する non-hepatic non-paraneoplastic reversible acute limbic encephalitis (NHNP -RALE)⁸⁾、あるいは橋本脳症を疑った。とくに本症例は前縦隔奇形腫の存在を除けば、全く NHNP-RALE の臨床像に一致した。しかし、経過中に偶然に前縦隔奇形腫がみつかったこと、その後の髄液中の抗 GluR IgM-・2 抗体以外の血清および髄液中抗体が陰性化したこと、抗 Yo 抗体など既知の腫瘍関連の抗神経抗体は陰性だが、患者血清および髄液の免疫染色で小脳顆粒細胞に陽性反応がみられたことより、傍腫瘍性辺縁系脳炎がより考えられた。

文献的に奇形種で辺縁系脳炎をきたした報告はこれまで数例報告されており、そのほとんどが女性は卵巣、男性は精巣の奇形種である¹⁻⁶⁾ (図 4)。なかでも Okamura ら¹⁾、Nokura ら²⁾ の症例では、腫瘍摘出により症状が改善している。本症例は、抗痙攣薬に抵抗性で、ステロイドにも反応せず、前縦隔腫瘍が徐々に増大してきたことから、腫瘍摘出術を行った。その結果、術後より急速に症状が改善し、痙攣発作は抗痙攣薬のみでコントロール可能になるとともに意識レベルも改善した。このことから本患者の辺縁系脳炎が前縦隔の奇形種と深く関連していることが示唆され、傍腫瘍性辺縁系脳炎と診断した。

傍腫瘍症候群の診断には、抗神経自己抗体の検出は極めて重要であるが、傍腫瘍性辺縁系脳炎では 60%に何らかの抗神経抗体が認められている⁹⁾。とくに肺小細胞癌では抗 Hu 抗体が、精巣の胚細胞腫では抗 Ma2/Ta 抗体が高率に認められる³⁾。この他、胸腺腫を伴った抗電位依存性カリウムチャンネル (voltage-gated potassium channel, VGKC) 抗体や肺小細胞癌に伴った抗 amphiphysin 抗体陽性例¹⁰⁾ も報告されている。本症例のように奇形種に関連したものでは抗 Ma2 や Ri 抗体をはじめ、CV2/CRMP5, Ma1 が知られている^{4), 6), 7)}。また、最近、卵巣奇形種に精神症状、呼吸低下および傍腫瘍性脳炎、すなわち傍腫瘍性辺縁系脳炎の症例の中に、海馬神経細胞の樹状突起発育の調節に関与する蛋白である EFA6A に対する抗体が陽性を示す症例が報告されている⁶⁾。最近の研究では、この抗原は細胞形質膜に存在する新しい K⁺チャンネル・ファミリーで、神経の興奮性に関与することが示されている⁶⁾。これまで本症例のような前縦隔奇形種は、文献的にはこれまで 1 例しか報告がないが、Ances らは、成熟型のそれで海馬の

分子層の神経線維網に反応する自己抗体を認めている⁷⁾。

しかし、本症例ではこれまで傍腫瘍性辺縁系脳炎で報告のある抗Ma2やRi抗体をはじめCV2, Tr, amphiphysin, さらにYo, Huなどの抗神経抗体は血清および髄液でいずれも陰性であった。抗EFA6AやVGKC抗体についても検索しなければならないが、我々の血清、髄液を用いた免疫染色では、とくに海馬に有意な陽性反応はみられなかった。本症例では、ラット組織(脳、肝、腎)に対する患者血清、髄液を用いた免疫染色では、小脳の顆粒細胞に弱陽性だが、比較的特異的な反応がみられた。ウェスタンブロットでは、これに対応する陽性バンドはみられなかったが、対照の血清、髄液では、全く認められず、未知の有意な抗体の可能性が示唆された。今後、この抗体をはじめ本症例における抗神経抗体については検索をしていく予定である。ちなみに、Ancesらの前縦隔の成熟型奇形腫の症例では、小脳顆粒細胞に陽性反応がみられたという記載はない。

奇形腫に伴った傍腫瘍性辺縁系脳炎のうち女性には卵巣、男性は精巣に由来するものが多く、その多くが未熟型の奇形腫である。本症例のように前縦隔奇形腫の報告は、これまで1例しかない⁷⁾。症例は44歳、女性で精神症状、痙攣発作を認めるも、MRIでは有意な所見はなく、しかも成熟型であった⁷⁾。成熟型の腫瘍が、傍腫瘍性症候群を起すかについては、さらに検討を要する。

本症例では、病初期の血清および髄液で抗GluR抗体が陽性であった。その時点で、臨床症状からNHNP-RALEを考えたほどである。抗GluR抗体の存在意義は未だ十分に明らかにされていないが、GluRにはイオンチャンネル型と代謝型があり、前者にはAMPA型とNMDA型などがあり、神経回路形成、シナプスの可塑性、記憶学習、神経細胞死などの重要な生理的役割を担っている¹¹⁾。ちなみに抗GluR3自己抗体は小脳顆粒細胞に発現し、Rasmussen脳炎やてんかんなどでも高率に陽性になることが知られている。一方、本症例で陽性であった抗GluR-2やGluR-2抗体は、前脳や小脳プリキンエ細胞に存在し、とくに抗GluR-2抗体はRasmussen脳炎、小児の慢性進行性部分てんかん、急性脳炎で認められている¹¹⁾。本症例では、これらの抗体は経過中、新たに髄液中の抗GluR IgG-2抗体が陽性を示した他は、全て陰性化したことから、例えば、発症初期の前脳や小脳プリキンエ細胞の傷害に伴う2次性の自己抗体の可能性も示唆される。この抗体の発現が神経細胞

傷害機序に伴うものか、あるいは脳炎や痙攣、さらに傍腫瘍性病変の発症機序に関連したものかについては、今後、その動態を解析し、意義を明らかにしていく必要がある。

(倫理面への配慮)

文書による説明同意を得て自己抗体を測定した。

D. 結論

今回、診断に苦慮し、また、難治性で未知の自己抗体の存在が示唆された前縦隔奇形腫に伴う傍腫瘍性辺縁系脳炎の1例を経験した。本症例では腫瘍摘出により著しく症状が改善した。傍腫瘍性辺縁系脳炎においては、一般に原発腫瘍に対する治療を行っても、脳炎の改善度は低いとされているが、奇形腫に伴う傍腫瘍性辺縁系脳炎では腫瘍の摘出を含め原発巣に対する治療により脳炎症状の改善に直結する可能性が高く、自己抗体の検索とともに積極的な治療を行う必要がある。また、血清中および髄液中の抗GluR抗体は病初期に陽性だったが、経過中に陰性化した。この抗体の発現が神経細胞傷害機序に伴うものか、あるいは脳炎や痙攣、さらに傍腫瘍性病変の発症機序に関連したものかについては、今後、検討していく必要がある。

参考文献

- 1) Okamura H, Oomori N, Uchitomi Y: An acutely confused 15-year-old girl. *Lancet* 1997; 350: 488.
- 2) Nokura K, Yamamoto H, Okawara Y, Koga H, Osawa H, Sakai K: Reversible limbic encephalitis caused by ovarian teratoma. *Acta Neurol Scand* 1997; 95: 367-373.
- 3) 宗像 紳、南雲清美、正岡直樹、杉谷雅彦、小島重幸: 脳炎治療後に卵巣奇形腫が発見された非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の1例: paraneoplastic syndrome との関連について. *神経内科* 2003; 59: 112-116.
- 4) Fadare O, Hart HJ: Anti-Ri antibodies associated with short-term memory deficits and a mature cystic teratoma of the ovary. *Int Semin Surg Oncol* 2004; 1: 11.
- 5) Stein-Wexler R, Wootton-Gorges SL, Greco CM, Brunberg JA: Paraneoplastic limbic encephalitis in a teenage girl with an immature ovarian teratoma. *Pediatr Radiol* 2005; 35: 694-697.
- 6) Vitaliani R, Mason W, Ances B, Zwerdling T,

Jiang Z, Dalmau J: Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. Ann Neurol 2005; 58: 594-604.

- 7) Ances BM, Vitaliani R, Taylor RA, Liebeskind DS, Voloschin A, Houghton DJ, Galetta SL, Dichter M, Alavi A, Rosenfeld MR, Dalmau J: Treatment-responsive limbic encephalitis identified by neuropil antibodies: MRI and PET correlates. Brain 2005; 128: 1764-1777.
- 8) 湯浅龍彦: 辺縁系脳炎の新しい枠組み. 神経内科 2003; 59: 1-4.
- 9) Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J: Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. Brain 2000; 123: 1481-1494.
- 10) Dorresteijn LD, Kappelle AC, Renier WO, Gijtenbeek JM: Anti-amphiphysin associated limbic encephalitis: a paraneoplastic presentation of small-cell lung carcinoma. J Neurol 2002; 249: 1307-1308.
- 11) 高橋幸利、松田一巳、西村成子、八木和一: Rasmussen 脳炎と抗神経抗体. 神経内科 2003; 59: 38-44.

G. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) 岡崎敏郎、軸丸美香、大林光念、植村順一、高橋幸利、熊本俊秀: 前縦隔腫瘍に合併した急性辺縁系脳炎. 臨床神経 (投稿中)
2. 学会発表
 - 1) 岡崎敏郎、軸丸美香、大林光念、植村順一、宇津宮香苗、堀之内英雄、荒川竜樹、上山秀嗣、熊本俊秀: 前縦隔腫瘍の合併を認めた急性辺縁系脳炎の一例. 第 169 回日本神経学会九州地方会、2005.3.19、久留米.
 - 2) 軸丸美香、岡崎敏郎、植村順一、加隈香苗、堀之内英雄、大林光念、熊本俊秀、宮脇美千代、河原克信、高橋幸利、田中恵子: 前縦隔奇形種摘出により著明な症状の改善を認めた傍腫瘍性辺縁系脳炎. 第 10 回日本神経感染症学会、2005.10.20、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

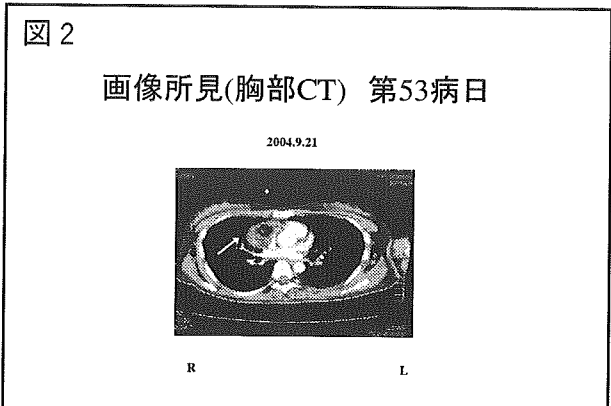
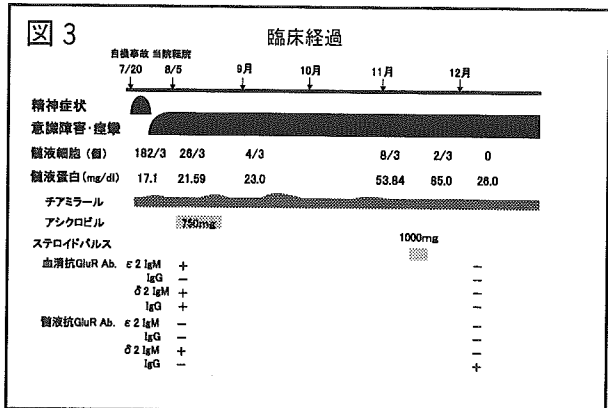
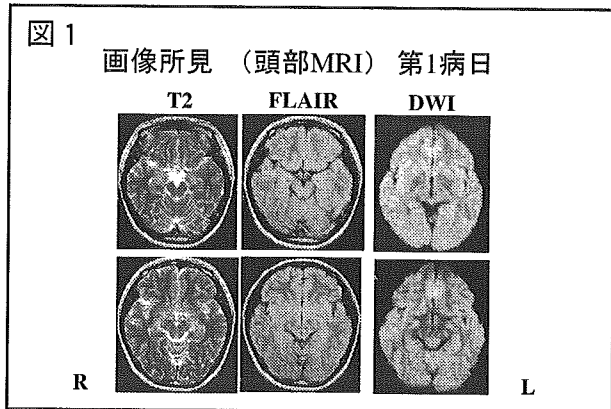


図 4 奇形腫で辺縁系脳炎を来した報告例

author (year)	age, sex	tumor lesion	histology	anti-neuronal Ab.	treatment	effect
Okamura (1997)	15/F	ovary	immature	Hu(-), Yo(-), Ri(-)	resection	(+)
Nokura (1997)	19/F	ovary	immature	Hu(-), Yo(-)	resection	(+)
Aydiner (1998)	15/F	ovary	cystic & immature	Hu(-), Yo(-)	chemotherapy	(±)
Almeraz (2001)	49/M	testis	immature	Ma1(-), Ma2(-)	resection + chemotherapy	(-)
Lee (2003)	15/F	ovary	immature & mature	N.D.	resection + steroid pulse	(-) (+)
Scheid (2003)	39/M	testis		Ma2(+)	steroid + IVIG + chemotherapy	(-) (±) (-)
Stain-Wexler (2005)	14/F	ovary	immature	negative	resection + P.E. + steroid + immunoglobulin	(±)

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

橋本脳症患者血清中の抗神経抗体の検出とその抗原検索に関する研究

分担研究者 栗山 勝 福井大学医学部第二内科 教授

研究要旨 二次元免疫プロットとプロテオミクス法を用いて、橋本脳症患者血清中に α -enolase を標的抗原とする抗神経抗体が存在することを見出した。さらに哺乳類細胞で発現・精製した組み換え α -enolase 蛋白を用いた免疫プロットを行い、 α -enolase 蛋白の N 末端部位に対してのみ、橋本脳症患者血清が疾患特異性に反応し、この部位に自己抗体の認識部位が存在することが示唆された。

研究協力者 藤井明弘, 中川広人, 米田 誠

A. 研究目的

橋本脳症は、意識障害、精神症状、痙攣、片麻痺、失調など多彩な精神・神経徴候を引き起こす。橋本脳症はステロイド治療が著効を示し、治療可能な疾患として重要であるが、診断が困難な例が多い。そこで、橋本脳症患者血清中の抗神経抗体を検出し、その抗体の標的抗原を同定、さらに抗原認識部位の検討を行った。

B. 対象症例

抗甲状腺自己抗体が陽性で、中枢神経症状を呈し、ステロイド反応性も良好で橋本脳症と診断された 6 例の橋本脳症患者を対象とした。（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. 方法

1) ヒト中枢神経組織の一次元・二次元免疫プロットを行い、一例の橋本脳症患者血清に対して特異的に反応する蛋白を免疫学的に検出した。次に、橋本脳症患者血清に強く反応した蛋白を標的抗原候補蛋白とし、Matrix-assisted laser absorption ionization time-of-flight/mass spectroscopic (MALDI-TOF/M) により質量分析を行い、得られた質量スペクトルを元にデ

ータベース解析を行い、標的抗原候補蛋白の同定を行った (peptide mass fingerprinting; PMF)。

2) 同定された標的抗原候補蛋白を 3 分割 (N 末端部位, 中間部位, C 末端部位) し、組み換えプラスミドを作製し、哺乳類細胞に形質転換し、発現蛋白をカラムを用いて精製した。
3) 哺乳類細胞で発現・精製した標的抗原候補蛋白の組み換え蛋白を用いて免疫プロットを行い、6 例の橋本脳症患者血清, 17 例の橋本病 (神経症状を伴わない) 血清, 25 例の健常者血清, 25 例の疾患コントロール血清に対する免疫反応性を比較検討した。

D. 研究結果

1) 二次元免疫プロットでは、橋本脳症患者血清に対し 48 kDa の分子量で、等電点が若干異なる 2 種類の小脳の蛋白が強く反応し、PMF の結果、これらのスポットは同一で、 α -enolase の分子量分布と一致した。
2) 哺乳類細胞で作製・精製した α -enolase 蛋白の N 末端部位に対しては、6 例中 5 例の橋本脳症患者に高率に反応した (5/6, 84%)。また、橋本病患者血清に対しては、ほとんど反応しなかった (2/17, 12%)。25 例の疾患コントロールと 25 例の健常者血清には、まったく反応しなかった ($P < 0.005$, 橋本脳症と橋本病)。 α -enolase 蛋白の中間部位に対しては、

橋本脳症患者，橋本病，疾患コントロール，健常者血清のすべてに反応せず， α -enolase 蛋白の C 末端部位に対しては橋本脳症患者，橋本病，疾患コントロール，健常者血清のすべてに反応し，疾患特異性がなかった。

E. 考察

橋本脳症患者血清中には小脳の 48 kDa の蛋白に対する自己抗体が存在し，その標的抗原蛋白は α -enolase であった。この自己抗体は神経組織のみに反応し，抗神経抗体であることが示唆された。また， α -enolase 蛋白の N 末端部位に対してのみ，橋本脳症患者血清が疾患特異性に反応し (5/6, 84%)。この部位に自己抗体の認識部位が存在することが示唆された。

F. 結論

橋本脳症患者血清中には， α -enolase の N 末端部位を特異的に認識する抗神経抗体が存在し，血清診断に有用であり，急性辺縁系脳症の臨床像を呈する橋本脳症のスクリーニングにも有用である。

G. 研究発表

A. Fujii, M. Yoneda, T. Ito, O. Yamamura, S. Satomi, H. Higa, A. Kimura, M. Suzuki, M. Yamashita, T. Yuasa, H. Suzuki, M. Kuriyama: Autoantibodies against the amino terminal of alpha-enolase are a useful diagnostic marker of Hashimoto's encephalopathy. *J Neuroimmunology* 2005;162: 130-136.

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

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

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の臨床的研究

分担研究者 庄司紘史 久留米大学医学部第一内科(神経内科) 教授

研究要旨 急性脳炎の自己免疫病態の解明から新たな治療法確立へ向けて、分担研究者は非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の臨床的研究を担当する。初年度研究として、成人において頻度の高い単純ヘルペス脳炎、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎（ALE）における GluR 抗体の関与などについて検討を加える。前者はウイルスの直接の侵襲と考えられ、後者には自己免疫学的機序の介在が推定されている。早期治療と関連して、臨床レベルでの迅速な鑑別が要求される。平成 16 年度はヘルペス脳炎と ALE 群における GluR 抗体所測定での得られた成績を報告する。

共同研究者 綾部光芳（久留米大学医学部第一内科講師）、高橋幸利（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）

A. 研究目的

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎（non-herpetic acute limbic encephalitis, ALE）は、単純ヘルペス脳炎（ヘルペス脳炎）を集積している中で精力的なウイルス学的検索においても herpes simplex virus (HSV) に対する polymerase chain reaction (PCR)、HSV 抗体が陰性で、MRI 上の病変が側頭葉内側-海馬・扁桃体にほぼ限局した症例群として見出された（臨床神経 34：1083-8、1994、Intern Med 43：42-8、2004）。名称は整理される可能性があ

るが、ヘルペス脳炎、傍腫瘍性辺縁系脳炎とスペクトルを組む新しい亜型と考えられ、けいれん、記憶障害、統合失調症様症状など呈し、厚生労働行政の観点からも新たな脅威となっている。グルタミン酸受容体 GluR 抗体の関与について検討を加える。

B. 研究方法

2001-2004年のヘルペス脳炎 8例の血清 9検体；発症から1- 20日：3、21- 60日：4、60日- ：2、髄液6検体；1- 20日：2、21- 60日：3、60日- ：1、ヘルペス脳炎の中に胸腺癌の摘出術2ヶ月後に発症した単純ヘルペス脳炎の57歳男性例が含まれている。ALE 5例の血清5検体；発症から1- 20日：2、60- ：3、髄液5検体；1- 20日：2、21- 60

日：1、60日-：2検体においてGluR IgG ϵ 2、IgM ϵ 2を検討した。血清、髄液の採取に当たっては、GluR検査の意義などの十分な説明と同意を得た。意識障害のある患者さんからは、家人からの説明と同意を得た。グルタミン酸受容体の測定は、NIH3T3細胞中で reverse tetracycline-controlled transactivatorを用い合成したGluR ϵ 2自己抗体の有無を検索した（高橋による）。

C. 研究結果（図1、2）

ヘルペス脳炎（n=8）の血清9検体では、GluR IgG ϵ 2は61病日以上1例-ヘルペス脳炎で胸腺癌の摘出2ヶ月に発症した57歳男性例において陽性を示した。GluR IgM ϵ 2は5例で陽性、採取時期は、1-20日：1例、21-60日：2、61-100日：2、髄液5検体において、GluR IgG ϵ 2 1例陽性：21-60病日、GluR IgM ϵ 2 1例陽性：21-61日。

ALEにおける血清GluR IgG ϵ 2（n=5、5検体）においては、陰性。GluR ϵ 2 IgM 抗体では、GluR IgM ϵ 2；1例陽性：1-20日。髄液では、いずれも陰性。

予後との相関では、ヘルペス脳炎において、GluR IgG ϵ 2血清陽性は、胸腺癌摘出後に発症し、重篤な後遺症が残存した症例である。GluR IgM ϵ 2陽性例では、重篤な症例との相関が伺える。一方、ALEにおいては陽性率が低く、GluR IgM ϵ 2が1例存在していたが、経過良好例であった。

D. 考察

2003年未までのALEと類縁疾患の報告は

検索し得た範囲で約50例にのぼる。非ヘルペス性急性辺縁系脳炎、非ヘルペス性辺縁系脳炎などの名称で報告されている。主たる病態、原因は同定されていないが、ウイルス感染などを引き金とした免疫学的機序が推論されている。ヘルペスウイルス群感染とスペクトルムを組むがいずれのウイルスも主病因とは同定されていない。少数ながら、単純ヘルペス脳炎例において両側海馬病変をMRIで認めた症例（Intern Med 44:1006-8, 2005）や Epstein-Barr virus 感染後のALEの症例、また、エンテロウイルス、ワクチン後のALEの報告などが相次いでいる。

最近、HHV-6の急性辺縁系脳炎の報告が増加が注目される。移植後や薬剤性過敏性症候群などにおいて発症しており、ALEにおける健常者での発症とは異なると考えられるが、両側海馬などに選択性がみられる。通常、移植後にHSV、varicella-zoster virus (VZV)感染予防にaciclovirが投与され、cytomegalovirus感染にはganciclovirが投与される点で、ヘルペスウイルス群の中でもHHV-6の再活性化の頻度が高いことが予想される。

一方、急性可逆性辺縁系脳炎の3例からグルタミン酸受容体GluR ϵ 2抗体を検出し（根本・湯浅ら、Neuroinfection 10:44-6, 2005）、自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎と呼ぶことを提唱した。高橋は、辺縁系などの限局型脳炎ではGluR ϵ 2抗体による発症機序を、全脳炎型においては後遺症に関わる作業仮説を提唱し、治療の確

立へ向けた本研究組織を発足させた。

限局性脳炎における初期での陽性率が高く、びまん性脳炎で後期に出現するとされる（高橋幸利 基盤研究 C2 研究報告書 2005.3）。髄液での GluR ϵ 2 の出現は予後不良とされ、後遺症障害との関連が注目される。今回の研究は、ヘルペス脳炎、ALE における限られた症例の血清、髄液での GluR 検討した retrospective study であるが、ヘルペス脳炎例群の予後不良例において血清・髄液 GluR IgM 抗体陽性を認め、胸腺癌との関連を示唆する予後不良例において、血清 GluR ϵ 2 陽性を認めた点注目される。一方、ALE 群においては、陽性率が低く、GluR IgM ϵ 2 が 1 例存在していたが、けいれん重積で発症した症例であったが、経過良好例であった。

E. 結論

ヘルペス脳炎例群の予後不良例において血清・髄液 GluR IgM 抗体陽性を認め、胸腺癌との関連を示唆する予後不良例において、血清 GluR ϵ 2 陽性を認めた点注目される。一方、ALE 群においては、陽性率が低く、GluR IgM ϵ 2 が 1 例存在していたが、経過良好例であった。今後、症例を増やし検討する必要がある。

F. 健康危険情報

成人で頻度の高いヘルペス脳炎、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎は、けいれん、記憶障害、統合失調症様症状など呈し、公衆衛生の観点からも国民の新たな脅威となっている。

急性脳炎の自己免疫病態の解明から新たな治療法確立は緊急課題と思われる。

G. 研究発表

著書

1. 庄司紘史：ヘルペス脳炎. 山口徹、北原光夫編 今日の治療指針 2005 医学書院 615-616, 2005
2. 庄司紘史：髄膜炎、脳炎ほか. 疾患別最新処方 4 版、メジカルビュー社 622-625, 2005

論文発表

1. Imaizumi T, Nishizaka S, Ayabe M, Shoji H, Ichiyama T, Sugita Y: Chronic viral encephalitis with microglial nodules in the whole brain. Med Sci Monit 11: CS23-26, 2005
2. Tokito T, Tajiri M, Ayabe M, Shoji H, Maeyama Y, Hirohashi N: A clinical trial of ribavirin administration for Japanese encephalitis: a case report. Neuroinfection 10: 94-97, 2005
3. Sato R, Ayabe M, Shoji H, Ichiyama T, Saito Y, Hondo R, Eizuru Y: Herpes simplex virus type 2 recurrent meningitis (Mollaret's meningitis): a consideration for the recurrent pathogenesis. J Infect 51:e217-220, 2005.
4. Hirai R, Ayabe M, Shoji H, Kaji M, Ichiyama T, Sakai K: Herpes simplex

encephalitis presenting with bilateral hippocampal lesions on magnetic resonance imaging, simultaneously complicated by small cell lung carcinoma: a case report. Intern Med 44:1006-1008, 2005

Mebio 23:32-38, 2005

学会発表

5. 庄司紘史：髄液所見による脳脊髄膜炎の鑑別. 臨床検査 49:367-373, 2005
6. 庄司紘史：脳の感染症の最近のトピックス. Clin Neurosci 23:732-733, 2005
7. 庄司紘史：非ヘルペス性辺縁系脳炎の最近の動き. Neuroinfection 10:41-43, 2005
8. 庄司紘史、綾部光芳：髄膜炎・脳炎の診断規準・病型分類・重症度. 内科 95：1514-1517, 2005
9. 庄司紘史：単純ヘルペスウイルス感染症.

1. 佐藤留美, 綾部光芳, 庄司紘史, 吉田眞美, 高橋幸利, 酒井宏一郎：胸腺癌の手術後に発症した単純ヘルペスの脳炎疑い例. 第10回日本神経感染症学会、東京、2005.10
2. 永渕雅子, 永渕義朗, 佐藤留美, 今泉登史宏, 西村靖子, 綾部光芳, 庄司紘史, 市山高志. 1997年～2004年、当院入院成人ウイルス性髄膜炎の解析-メニンギスム. 第10回日本神経感染症学会、東京、2005.10

H. 知的財産権の出願登録状況
現時点でなし

図1. ヘルペス性脳炎での血清GluRε2 IgM抗体 (n=8, 9検体)

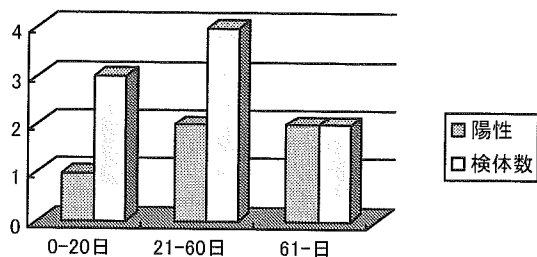


図2. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎(ALE)での血清GluRε2 IgM抗体 (n=5, 5検体)

