

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

脳炎様症状を主徴とする傍腫瘍性神経症候群での抗神経抗体に関する研究

分担研究者 田中 恵子 新潟大学脳研究所神経内科 助教授

研究要旨

原因不明の辺縁系脳炎の中から、傍腫瘍性神経症候群を診断し、背後に存在する悪性腫瘍を早期発見するために、本症に密接に関連する自己抗体を検討した。今後、症例を集積して、抗体と臨床像および合併腫瘍の種類に関連を明らかにする。

A 目的

辺縁系脳炎，その他の脳炎様症状を呈する例でウイルス性あるいは膠原病に伴うものなどが否定的で，かつ悪性腫瘍が発見されない場合，傍腫瘍性神経症候群の診断には抗神経抗体の検出が大変有用である。そこで，精神症状やけいれん，舞蹈病様不随意運動などを主徴とし，傍腫瘍性神経症候群が疑われた例での抗神経抗体の解析を行い，抗体の存在比と抗体の多様性について検討を行った。

B 対象・方法

本邦諸施設から抗神経抗体解析を目的に当施設に寄せられた血清のうち，辺縁系脳炎およびその他の脳炎様症状を呈し傍腫瘍性神経症候群が疑われた例（93例，男59例，女34例。年齢 59.9 ± 12.4 歳）の血清を用いた。抗体のスクリーニングとして，ヒト大脳灰白質・白質・末梢神経・肝，マウス小脳，神経芽細胞腫それぞれのホモジェネートを抗原と

したウェスタンブロット，ラット大脳・小脳・肝・腎のクリオスタット切片での免疫組織化学を行い，染色パターンに応じてHu, Yo, Ri, Ma-2, CRMP-5, amphiphysinに対する融合蛋白を抗原としたELISAで確定診断を行った。なおCRMP-5は10例で解析した。また41例について，VGKCおよびVGCCに対する抗体を測定した。方法はラット小脳をジギトキシンで可溶化し，VGKC抗原は ^{125}I -alpha-dendrotoxで，VGCC抗原は ^{125}I -MVIICで標識して免疫沈降法で検出した。

なお，採血時には研究目的についてのインフォームドコンセントを得た。

C 結果

抗体陽性者は延べ16例で，1) Hu抗体6例（6/93，肺小細胞癌4，うち1例でVGCC抗体陽性LEMSを合併，肺小細胞癌以外の肺癌2），2) amphiphysin抗体1例（1/93，胆管癌），3) CRMP-5抗体1例（1/10，肺小

細胞癌), 4) VGKC 抗体 3 例 (3/41, 卵巣癌 1 unknown 2), 5) VGCC 抗体 5 例 (5/41, 肺小細胞癌 2 うち LEMS 合併 2 例, 肺小細胞癌以外の肺癌 2 うち LEMS 合併 1 例, unknown 1)であった。

D 考察

今回の解析では脳炎様症状を呈する例で傍腫瘍性神経症候群関連抗体の存在比は、当施設での小脳失調例についての抗 Yo 抗体陽性率 1.3%に比し抗体陽性率が高かった。また抗体の種類は多様であり、多くの例で腫瘍治療により神経症状が改善する傾向が見られた。

E 結論

原因不明の辺縁系脳炎の中から、傍腫瘍性神経症候群を診断し、背後に存在する悪性腫瘍を早期発見するために、本症に密接に関連する自己抗体を検討した。今後、症例を集積して、抗体と臨床像および合併腫瘍の種類の間を明らかにする。

F 健康危害情報/知的財産権の出願・登録

なし

G 研究発表：別紙

1 論文発表

- Kanazawa M, Shimohata T, Terashima K, Onodera O, Tanaka K, Tsuji S, Okamoto K, Nishizawa M, Quantitative evaluation of brainstem involvement in multiple system atrophy by diffusion-weighted MR imaging. J Neurol. 251: 1121-1124, 2004.

- Morita H, Hirota T, Mune T, Suwa T, Ishizuka T, Inuzuka T, Tanaka K, Ishimori M, Nakamura S, Yasuda K. Paraneoplastic neurologic syndrome and autoimmune Addison disease in a patient with Thymoma. Am J Med Sci. 329: 48-51, 2005.
- Shimbo J, Onodera O, Tanaka K, Tsuji S, Churg-Strauss syndrome and the leukotriene receptor antagonist pranlukast, Clin Rheumatol, 24: 661-662, 2005.
- Maeda K, Sasaki T, Murata Y, Kanasaki M, Terashima T, Kawai H, Yasuda H, Okabe H, Tanaka K. Paraneoplastic cerebellar degeneration in olfactory neuroepithelioma. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 77: 123-124, 2006.
- M Waragai, A Chiba, A Uchibori, T Fukushima, M Anno, K Tanaka, Anti-Ma2 associated paraneoplastic neurological syndrome presenting as encephalitis and progressive muscular atrophy, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 77: 111-113, 2006.

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

当院における急性脳炎の疫学的検討
—若年成人における非ヘルペス性脳炎の検討—

分担研究者 中島 健二 鳥取大学医学部脳幹性疾患研究施設脳神経内科部門 教授

研究要旨

1994年から2005年の12年間に鳥取大学医学部附属病院脳神経内科に入院となった急性脳炎および感染性脳症疫学的調査をおこなった。12年間に32名の急性脳炎・脳症患者が入院となった。その内訳については、ヘルペス性脳炎は4例（14%）、非ヘルペス性急性脳炎18例（62%）、脳幹脳炎3例（10%）、急性脳症2例（6.9%）、VZV脳炎1例（3.4%）、HTLV-I関連脳炎1例（3.4%）、中枢性ループス1例（3.4%）であった。次に、50歳未満の若年成人に認められた非ヘルペス性急性脳炎13例において臨床症状・検査および経過等を解析した。3例の死亡例があり、10例の予後良好例と比較検討した。予後不良因子として①20代後半～30代前半の発症年齢、②女性、③4、5月の発症、④精神症状で発症し後に痙攣重積、⑤入院時の意識障害、⑥Babinski徴候の存在、⑦血清CRPの軽度上昇、⑧髄液細胞の経時的増加、⑨髄液蛋白高値、⑩IgG index高値、⑪MRI異常所見、⑫脳波で突発波の存在（特に周期性放電）があげられた。

研究協力者 和田健二 同上・講師

A. 研究目的

急性脳炎の一部の疾患においてその病因が同定されているのみで、多くの急性脳炎の病因および病態は不明である。また、急性脳炎は高次機能障害などの後遺症をもたらす事が知られている。我々は疫学的知見から急性脳炎の病因および病態解明を進めている。今年度は、当院脳神経内科入院した急性脳炎症例の臨床症状および検査結果等の解析を行った。また、脳炎後高次機能障害の程度および病期・病態を表す生物学的マーカーの開発を計画した。

B. 研究方法

1994年から2005年の12年間に鳥取大学医学部附属病院脳神経内科に入院した急性脳炎および急性感染性脳症患者について疫学

調査を行った。また、そのうち発症時年齢50歳未満の急性非ヘルペス性脳炎13例（男性4例、女性8例、うち女性1例は再発）について臨床像および検査結果について解析した。全13例のうち、3例の死亡例があり、予後不良(P)群と予後良好(G)群に群別し、臨床像や検査結果について検討し、若年成人における急性非ヘルペス性脳炎の予後不良因子を解析した。また、生物学的マーカーの開発として、アルツハイマー病等で検討されている髄液中タウ蛋白、アミロイドβ蛋白ならびに血漿中アミロイドβ蛋白の測定を計画した。

（倫理面への配慮）

研究に際して、疫学的研究に関する倫理指針を遵守し、サンプル採取等については書面にてインフォームドコンセントを得ることとした。

C. 研究結果

I. 当院における臨床疫学的検討

I-1. 当院に入院した急性脳炎および感染性脳症の頻度

1994年から2005年の12年間に当院神経内科に入院した急性脳炎および急性感染性脳症は32例であり、その内訳は、ヘルペス性脳炎は5例(17%)、非ヘルペス性急性脳炎18例(62%)、脳幹脳炎3例(10%)、急性脳症3例(10%)、VZV脳炎1例(3.4%)、HTLV-I関連脳炎1例(3.4%)、中枢性ループス1例(3.4%)であった。

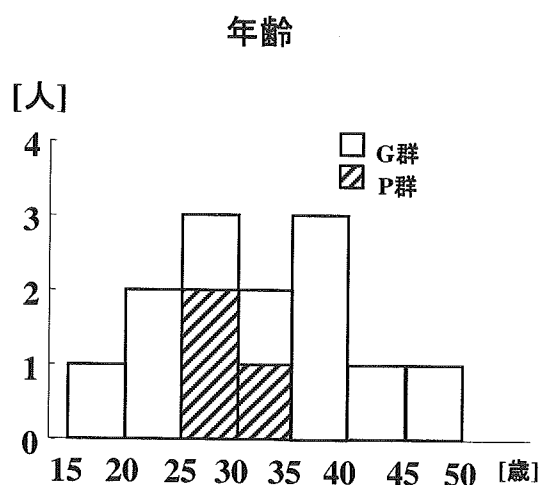


図1. 急性非ヘルペス性脳炎の発症年齢分布

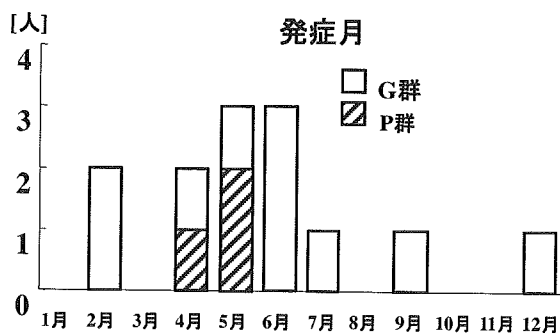


図2. 月別による急性非ヘルペス性脳炎の発症数

I-2. 若年成人における急性非ヘルペス性脳炎の臨床像および経過.

(1)臨床症状および検査所見

非ヘルペス性急性脳炎の発症時平均年齢

は 31.4 ± 8.1 歳 (17歳~46歳) であり、20代後半から30代前半にかけて好発する傾向にあった(図1)。性別は男性4例、女性9例であった。そのうち女性1例には同症状の急性脳炎が再発した。発症年については、流行年はなかった。発症時期については、春季から初夏の時期および冬季に発症例が多い傾向にあった(図2)。臨床症状ならびに検査所見を表1に提示した。前駆症状は9例に認められ、上気道炎症状が3例、倦怠感5例、倦怠感3例、消化器症状1例、関節痛1例、排尿困難1例、蜂刺症1例であった。

	全症例(13例)
性(男:女)	4:9
発症時年齢(歳)	31.4 ± 8.1
入院時GCS	10.8 ± 4.0
初発症状	
精神症状	11例(84.6%)
痙攣	2例(15.4%)
神経所見	
項部硬直	7例(53.8%)
Babinski徴候	3例(23.0%)
片麻痺	1例(7.7%)
不随意運動	1例(15.4%)
痙攣	5例(34.5%)
精神症状	12例(92.3%)
興奮	5例(34.5%)
滅裂思考	4例(30.8%)
感情障害	5例(34.5%)
退行	3例(23.0%)
無為	4例(30.8%)
血清CRP (mg/dl)	0.77 ± 119
髄液圧 (mmH ₂ O)	220 ± 86
髄液細胞数 (/mm ³)	120 ± 169
細胞数の経時的増加2倍以上	3例(23.0%)
髄液蛋白値 (mg/dl)	55.7 ± 41.2
糖 髄液/血液比	0.58 ± 0.13
IgG index	0.65 ± 0.25
MRI異常	5例(34.5%)
EEG異常	10例(77.0%)
基礎波異常	9例(69.2%)
突発波	7例(53.4%)
周期性放電	3例(23.0%)

検査所見では、血清 CRP（平均）は $0.77 \pm 1.19 \text{mg/dl}$ と軽度異常を認め、半分以上の症例では血清 CRP 陰性であった。糖値の髄液/血漿比は 0.58 ± 0.13 で 0.6 以下の症例が 6 例と比較的多く認められた。MRI 等の頭部画像検査では 5 例（34.5%）に異常所見を認め、3 例に辺縁系病変、2 例にびまん性脳浮腫性変化、1 例に大脳皮質及び皮質下の散在病変が混在していた。脳波検査では 10 例に異常所見を認め、9 例に徐波化、7 例に鋭波あるいは棘波、棘徐波複合を認めた。そのうち 3 例に周期性放電を認めた。

(2) 治療経過ならびに予後

初期治療は 12 例にアシクロビル点滴療法が施された。4 例にピダラビン点滴療法が追加された。7 例にステロイドパルス療法が追加され、重症感染症として 7 例に γ グロブリン点滴加療が投与された。また、痙攣等のコントロールのため 7 例に抗てんかん薬が投与され、そのうち 3 例は全身麻酔薬を使用された。入院から退院までの期間は 48.6 ± 31.6 日で、男性は 25.0 ± 7.2 日で、女性は 59.1 ± 32.8 日で女性が長い傾向にあった。敗血症 2 例、心筋炎 1 例、高血糖 1 例、血球貪食症候群 1 例の合併症を認めた。死亡例は 3 例あり、経過中に人工呼吸器装着を要した。その他の 10 例（再発 1 例を含む）は、後遺症は殆んどなく軽快し退院となった。

I-3. 若年成人における急性非ヘルペス脳炎の予後不良因子の検討

予後良好（G）群 10 例と転帰が死亡であった予後不良（P）群 3 例に群別し、臨床像や検査結果を解析した。

予後不良群はいずれも女性であり、発症年齢は 20 代後半から 30 代前半であった。発症時期は 4 月と 5 月でありいずれも春季の発症であった。

II. 生物学的マーカーの検討

髄液、血漿などのサンプルを収集中である。

D. 考察

当院における急性非ヘルペス性脳炎の臨床・疫学的を検討した。特徴としては女性に多く、②発症年齢は 10 代から 40 代にかけて全ての年代での発症が認められ、50 代未満では好発年齢に偏りはない。③発症時期は春から初夏ならびに冬季に好発する傾向がある。④神経所見として、比較的多いとされる不随意運動は 2 例（18.2%）と少ない。⑤精神症状で発症する症例が多く、統合失調症様の減裂思考や興奮、気分障害、退行や無為状態など多彩な精神症状を呈する。検査所見として、⑥血清 CRP は陰性か軽度上昇のみであり、⑦糖値の髄液/血漿値は 0.6 以下の低値を呈する症例がある。⑧MRI 画像異常を呈する例は半分以下ですくない。⑨脳波検査では多くの症例（81.8%）でなんらかの脳波異常が認められ、基礎波の徐波化や突発波が挙げられる。⑩発症状から退院までの期間は女性で長い傾向がある。⑪同症状が 2 年を経た後に再発した症例や辺縁系以外に大脳皮質、皮質下に病変が認められた症例など非典型例が存在した。そして、⑫死亡例が 3 例あり、予後不良例の存在が多く存在する事である。

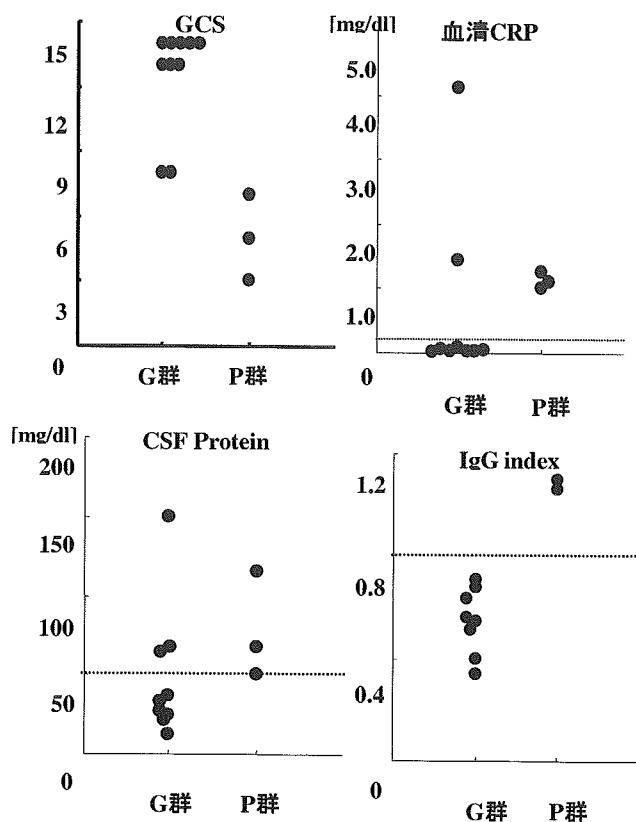


図 3. 予後良好(G)群と予後不良(P) 群の比較

IgG index	高値
頭部画像所見	異常所見(び慢性浮腫)
脳波	突発波(特に周期性放電)

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

なし

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

E. 結論

臨床疫学調査により当院における若年成人の急性非ヘルペス性脳炎では表 2 のような不良因子が示された。

表 2. 急性非ヘルペス性脳炎の予後不良因子

臨床所見

年齢	20 代後半～30 代前半
性別	女性
発症月	4・5 月
初発症状	精神症状(後に痙攣)
意識レベル	低下
神経所見	Babinski 徴候

検査所見

血清 CRP	軽度上昇
髄液細胞	経時的増加
髄液蛋白	高値

急性散在性脳脊髄炎および非ヘルペス性辺縁系脳炎の
髄液中サイトカインの検討

分担研究者 古川 漸 山口大学医学部生殖・発達・感染医科学/小児科・教授
分担研究者 庄司紘史 久留米大学医学部第一内科・教授

研究要旨

目的：急性散在性脳脊髄炎（acute disseminated encephalomyelitis; ADEM）の免疫病態を髄液中サイトカインの解析から検討した。また非ヘルペス性辺縁系脳炎（NHLE）の病因、病態は未だ明らかでない。髄液中サイトカインを測定し、本症の免疫病態を検討した。

方法：対象は ADEM18 例、NHLE 8 例。疾患コントロールとして単純ヘルペス脳炎（HSE）10 例、ムンプス髄膜炎（MM）16 例、エコーウイルス 30 型髄膜炎（EM）34 例。

方法は髄液を用いて ADEM では interleukin-1 β （IL-1 β ）、IL-6、IL-10、tumor necrosis factor- α （TNF- α ）、soluble TNF receptor 1（sTNFR1）、interferon γ （IFN γ ）を、それ以外の疾患では IL-6 と IFN γ を ELISA キットで測定した。

結果：ADEM では急性期の髄液中 IL-6、IL-10、TNF- α 、sTNFR1 は 18 例中それぞれ 16 例、13 例、3 例、11 例で上昇していた。IL-10 と sTNFR1 には正の相関があった（ $r = 0.78$ 、 $p < 0.01$ ）。sTNFR1 上昇群のミエリン塩基性蛋白（MBP）は sTNFR1 正常群の値に比して有意に高値だった（ $p < 0.05$ ）。髄液中 IL-1 β と IFN γ の上昇はみられなかった。

NHLE では髄液中 IL-6 は全例で上昇をみとめたが、髄液中 IFN γ の上昇はみられなかった。HSE では 10 例中 8 例で髄液中 IL-6 の上昇があり、その 8 例中 6 例で髄液中 IFN γ の上昇をみとめた。MM では髄液中 IL-6 は全例で上昇をみとめ、髄液中 IFN γ も 16 例中 15 例で上昇をみとめた。EM では髄液中 IL-6 は全例で上昇をみとめ、髄液中 IFN γ も 34 例中 20 例で上昇をみとめた。

考察：ADEM の急性期では IL-6、TNF- α が関与する炎症が中枢神経系内で短時間生じ、それに呼応しての抗炎症性サイトカインである IL-10 の産生が示唆された。NHLE ではまだ少数例の検討ではあるが、髄液中 IL-6 の上昇にかかわらず IFN γ の上昇はみとめず、本症の病態はウイルスの中枢神経系への直接侵襲でない可能性が示唆された。

研究協力者 市山高志 山口大学医学部
属病院小児科・講師

encephalomyelitis; ADEM) について、これまで私どもは、急性期に末梢血中で interferon γ （IFN γ ）産生 CD3 陽性 T 細胞が増加し、病状と相関することや回復期の髄液中でオリゴデンドロサイトの神経栄養

A. 研究目的

急性散在性脳脊髄炎（acute disseminated

因子である ciliary neurotrophic factor が上昇することを報告した。ADEM の免疫病態を髄液中サイトカインの解析から検討した。また非ヘルペス性辺縁系脳炎 (NHLE) の病因、病態は未だ明らかでない。髄液中サイトカインを測定し、本症の免疫病態を検討した。ADEM、NHLE とも免疫病態を明らかにすることで治療法の進歩につながる可能性があり、社会的意義もあると考える。

B. 研究方法

対象は 1996 年 1 月～2004 年 11 月に山口大学医学部附属病院小児科および関連病院、山形大学医学部附属病院小児科および関連病院、東京都立八王子小児病院、秋田大学医学部附属病院小児科、久留米大学医学部附属病院第一内科に入院した ADEM 18 例 (2～26 歳、平均 5.9 歳、男性 9 例、女性 9 例)、NHLE 8 例 (18～73 歳、平均 43 歳、男性 4 例、女性 4 例)。疾患コントロールとして単純ヘルペス脳炎 (HSE) 10 例 (26～76 歳、平均 58 歳、男性 7 例、女性 3 例)、ムンプス髄膜炎 (MM) 16 例 (2～10 歳、平均 6.3 歳、男児 15 例、女児 1 例)、エコーウイルス 30 型髄膜炎 (EM) 34 例 (1 ヶ月～8 歳、平均 5.2 歳、男児 25 例、女児 9 例)。コントロールは神経疾患の精査で採取した無熱、非感染症の 25 例 (2～14 歳、平均 5.8 歳、男性 12 例、女性 13 例)。

方法は髄液を用いて ADEM では interleukin-1 β (IL-1 β)、IL-6、IL-10、tumor necrosis factor- α (TNF- α)、soluble TNF receptor 1 (sTNFR1)、interferon γ (IFN γ) を、それ以外の疾患では IL-6 と IFN γ を ELISA キットで測定した。

(倫理面への配慮)

検体採取に際し、患者か保護者の同意を得

た。また結果を発表する際には氏名は公表しないことから本研究の対象患者の人権は擁護されるものとする。

C. 研究結果

ADEM では急性期の髄液中 IL-6、IL-10、TNF- α 、sTNFR1 は 18 例中それぞれ 16 例、13 例、3 例、11 例で上昇していた。IL-10 と sTNFR1 には正の相関があった ($r=0.78$, $p<0.01$)。sTNFR1 上昇群のミエリン塩基性蛋白 (MBP) は sTNFR1 正常群の値に比して有意に高値だった ($p<0.05$)。髄液中 IL-1 β と IFN γ の上昇はみられなかった。

NHLE では髄液中 IL-6 は全例で上昇をみとめたが、髄液中 IFN γ の上昇はみられなかった。HSE では 10 例中 8 例で髄液中 IL-6 の上昇があり、その 8 例中 6 例で髄液中 IFN γ の上昇をみとめた。MM では髄液中 IL-6 は全例で上昇をみとめ、髄液中 IFN γ も 16 例中 15 例で上昇をみとめた。EM では髄液中 IL-6 は全例で上昇をみとめ、髄液中 IFN γ も 34 例中 20 例で上昇をみとめた。

D. 考察

[ADEM]

TNF- α の半減期は 30 分で、その増加はとらえにくい。一方 sTNFR1 は半減期が長く TNF- α の真の生物学的活性を反映するとされる。髄液中 sTNFR1 上昇例が 11 例に比し TNF- α 上昇例が 3 例に過ぎず、これは TNF- α の産生が短時間であることを推測させる。また sTNFR1 上昇群で MBP がより高値で、オリゴデンドロサイトの傷害に TNF- α が関与していることが示唆された。ADEM の急性期では IL-6、TNF- α が関与する炎症が中枢神経系内で短時間生じ、それに呼応しての抗炎症性サイトカインである IL-10 の産生が示唆された。

[NHLE]

IL-6 は炎症の鋭敏なマーカーである。IFN

γ は抗ウイルス作用を有するサイトカインでウイルス感染症患者の血清や髄液で上昇することが知られている。HSE はウイルスの中樞神経系への直接侵襲による急性脳炎であり、髄液中 IL-6 の上昇がみられた炎症期において髄液中 IFN γ の上昇が 8 例中 6 例 (75%) でみられた。またウイルス性髄膜炎でも髄液中 IFN γ の上昇を MM で 16 例中 15 例 (94%)、EM で 34 例中 20 例 (59%) にみとめた。私共はウイルスの中樞神経系への直接侵襲ではないインフルエンザ脳症において、髄液中 IFN γ の上昇がないことを報告した。NHLE でも、まだ少数例の検討ではあるが、髄液中 IFN γ の上昇はみとめず、本症の主な病態はウイルスの中樞神経系への直接侵襲でない可能性が示唆された。

E. 結論

ADEM の急性期では IL-6、TNF- α が関与する炎症が中樞神経系内で短時間生じ、それに呼応しての抗炎症性サイトカインである IL-10 の産生が示唆された。

NHLE の主な病態はウイルスの中樞神経系への直接侵襲でない可能性が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ichiyama T, Ueno Y, Hasegawa M, Ishikawa Y, Matsubara T, Furukawa S. Intravenous immunoglobulin does not increase Fc γ RIIB expression in monocytes/macrophages during acute Kawasaki disease. *Rheumatology* 2005; 44: 314-317.
- 2) Ichiyama T, Yoshitomi T, Nishikawa M, Saito K, Matsubara T, Furukawa S. Analysis of cytokine levels in cerebrospinal fluid in mumps meningitis: comparison with echovirus type 30 meningitis. *Cytokine* 2005; 30: 243-247.

- 3) Maeba S, Ichiyama T, Ueno Y, Makata H, Matsubara T, Furukawa S. Montelukast inhibits NF- κ B activation and proinflammatory molecules. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94: 670-674.
- 4) Matsubara T, Ichiyama T, Furukawa S. Immunological profile of peripheral blood lymphocytes and monocytes/macrophages in Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol* 2005; 141: 381-387.
- 5) Ichiyama T, Ueno Y, Hasegawa M, Makata H, Matsubara T, Furukawa S. Cysteinyl leukotrienes induce monocyte chemoattractant protein 1 in human monocytes/macrophages. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 1214-1219.
- 6) Ichiyama T, Morishima T, Suenaga N, Kajimoto M, Matsubara T, Furukawa S. Analysis of serum soluble CD40 ligand in patients with influenza virus-associated encephalopathy. *J Neurol Sci* 2005; 239: 53-57.
- 7) Matsufuji H, Ichiyama T, Isumi H, Furukawa S. Low-dose carbamazepine therapy for benign infantile convulsions. *Brain Dev* 2005; 27: 554-557.
- 8) Ichiyama T, Kajimoto M, Suenaga N, Maeba S, Matsubara T, Furukawa S. Serum levels of matrix metalloproteinase-9 and its tissue inhibitor (TIMP-1) in acute disseminated encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* in press
- 9) Ichiyama T, Siba P, Suarkia D, Reeder J, Takasu T, Miki K, Maeba S, Furukawa S. Analysis of serum and cerebrospinal fluid cytokine levels in subacute sclerosing panencephalitis in Papua New Guinea. *Cytokine* in press

2. 学会発表

- 1) Ichiyama T, Hasegawa M, Ueno Y, Kaneko M, Matsubara T, Furukawa S. Intravenous immunoglobulin inhibits nuclear factor-kappa B activation and affects Fc γ receptor expression in monocytes/macrophages. The 8th International Kawasaki Disease Symposium. San Diego. 2005.2.17-20
- 2) Ueno Y, Matsubara T, Ishikawa Y, Kaneko M, Ichiyama T, Furukawa S. The effect of tumor necrosis factor modulators on nuclear factor- κ B activation in cultured endothelial cells of coronary arteries and monocytes/macrophages in vitro. The 8th International Kawasaki Disease Symposium. San Diego. 2005.2.17-20
- 3) 市山高志、石川雄一、堀田紀子、鮎川浩志、松原知代、古川 漸。末梢血単球/マクロファージの inhibitory receptor Fc γ RIIB 発現に対する免疫グロブリン療法の影響-川崎病と ITP-。第 8 回中国地区小児免疫薬物療法研究会。広島。2005.3.5
- 4) 市山高志、伊住浩史、松藤博紀、末永尚子、松重武志、古川 漸。インフルエンザ脳症の型別サイトカイン解析。第 108 回日本小児科学会学術集会。東京。2005.4.22-24
- 5) 市山高志、西河美希、綿野友美、末永尚子、松藤博紀、松原知代、古川 漸。ムンプス髄膜炎とエコーウイルス 30 型髄膜炎の髄液中サイトカインの解析。第 47 回日本小児神経学会。熊本。2005.5.19-21
- 6) 市山高志、金子美保、松原知代、古川 漸。NF- κ B 活性化および CD16 (Fc γ RIII) 発現抑制に対する免疫グロブリン製剤とステロイド薬の比較。第 25 回日本川崎病研究会。東京。2005.10.14-15
- 7) 市山高志、末永尚子、梶本まどか、松原知代、古川 漸。インフルエンザ脳症における血清 soluble CD40 ligand 値の臨床的意義。第 10 回日本神経感染症学会。東京。2005.10.20-21
- 8) 市山高志、末永尚子、梶本まどか、松原知代、古川 漸。インフルエンザ脳症における血清 soluble CD40 ligand 値の臨床的意義。第 37 回日本小児感染症学会。三重。2005.11.11-12

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

エンテロウイルス中枢神経感染症診断への PCR 法の応用

分担研究者 細矢光亮 福島県立医科大学 講師

研究主旨:PCR 法を応用し、無菌性髄膜炎、熱性痙攣、急性脳炎・脳症より採取した髄液検体におけるエンテロウイルス遺伝子の有無を検討した。その結果、無菌性髄膜炎 171 検体中 143 検体(83.6%)、熱性痙攣 41 検体中 12 検体(29.3%)、原因不明の急性脳炎・脳症髄液 16 検体中 2 検体(12.5%)に、エンテロウイルス遺伝子を検出した。PCR 法はエンテロウイルス中枢神経系感染症の診断に非常に有効であった。

A. 研究目的

PCR 法を用いて、無菌性髄膜炎、熱性痙攣、急性脳炎・脳症などの病態へのエンテロウイルスの関与を検討した。

本研究は、急性脳炎における自己免疫病態とウイルス感染との関連を明らかにするための、基礎となるものである。

B. 研究方法

無菌性髄膜炎より採取した髄液 171 検体、熱性痙攣より採取した髄液 41 検体、単純ヘルペスウイルスやインフルエンザウイルスなどの感染が否定された原因不明の急性脳炎・脳症より採取された髄液 16 検体を用いた。通常のウイルス分離法に加え、エンテロウイルスに対する PCR 法を用い、それぞれの病態におけるエンテロウイルスの関与を検討した。

本研究は、検体よりの病原体検出を

研究目的としたものであり、研究対象者の人権に係る問題が生ずること、研究対象者に不利益がもたらされることはない。

C. 研究結果

1. 無菌性髄膜炎:非流行期(1991 年—1995 年、図1)に採取した髄液 45 検体中 25 検体(55.6%)に、流行期(1997 年 7 月—12 月、図2)に採取した髄液 126 検体中 118 検体(93.7%)に、エンテロウイルス遺伝子を検出した。これを夏季に限ってみると、無菌性髄膜炎の 95%以上にエンテロウイルスが関与した。
2. 熱性痙攣(図3):1997 年から 1998 年の 2 年間に採取した髄液 41 検体中 12 検体(29%)に、エンテロウイルスを検出した。夏季に限ると、熱性痙攣の約 70%にエンテロウイルス

スが関与した。

- 原因不明の急性脳炎・脳症：髄液 16 検体中 2 検体(12.5%)に、PCR 法によりエンテロウイルス遺伝子を検出した。夏季に発生した急性脳症では、その 25%以上にエンテロウイルスが関与した。

D. 考察

PCR 法はエンテロウイルス中枢神経系感染症の診断に非常に有効であった。特に、夏季に発症した中枢神経感染症では、PCR 法によるエンテロウイルス遺伝子の検索を行うべきであると考えられた。

E. 結論

PCR 法を用いたエンテロウイルス感染症の診断は、急性脳炎における自己免疫病態とウイルス感染との関連を検討する上で有効であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし。

E. 研究発表

- Cytokine and cellular inflammatory sequence in enteroviral meningitis
Masatoki Sato, Mitsuaki Hosoya, Ken Honzumi, Mikako Watanabe, Norio Ninomiya, Shiro Shigeta, Hitoshi Suzuki
Pediatrics, 112(5) : 1103-1107, 2003.

2. First report of an outbreak of aseptic meningitiss caused by echovirus type 13 in Japan, Noriko Onishi, Mitsuaki Hosoya, Kei Sato, Masahiko Katayose, Kazuo Kato, Hitoshi Suzuki
Pediatrics International, 45 : 494-496, 2003.

3. Detection of enteroviruses in renal biopsies from patients with immunoglobulin A nephropathy. Ai Takahashi, Yukihiro Kawasaki, Kazuo Yoshida, Kazuhiro Mochizuki, Masato Isome, Ken Honzumi, Ruriko Nozawa, Shigeo Suzuki, Mitsuaki Hosoya, Junzo Suzuki, Hitoshi Suzuki, Pediatric Nephrology, 20 : 1578-1582, 2005.

4. 2000 年以降に流行したエコーウイルス 13 型による無菌性髄膜炎の臨床像とウイルス学的特徴, 大西周子, 細矢光亮, 小児科, 45 : 69-77, 2004.

5. エンテロウイルスの感染症が考えられた再発性辺縁系脳炎の 1 例, 法化 図陽一, 橋口良也, 佐竹真理恵, 細矢光亮, 臨床神経学, 44 : 165 - 170, 2004.

6. 小児期に特徴的なウイルス性疾患
細矢光亮, 臨床検査, 48 : 671-676, 2004.

7. エンテロウイルス属感染症
細矢光亮, 診断と治療, 92 : 2211-2215, 2004.

8. 急性中枢神経疾患と病原ウイルス

診断, 細矢光亮, モダンメディア, 51:112-115, 2005. 矢光亮, 救急医学, 29:1697-1701, 2005.

10. エンテロウイルス感染症, 細矢光亮, 小児科診療, 68:2138-2142, 2005.

11. 無菌性 (ウイルス性) 髄膜炎, 細矢光亮, 小児科診療, 68:2138-2142, 2005.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

非流行期における無菌性髄膜炎の病原診断

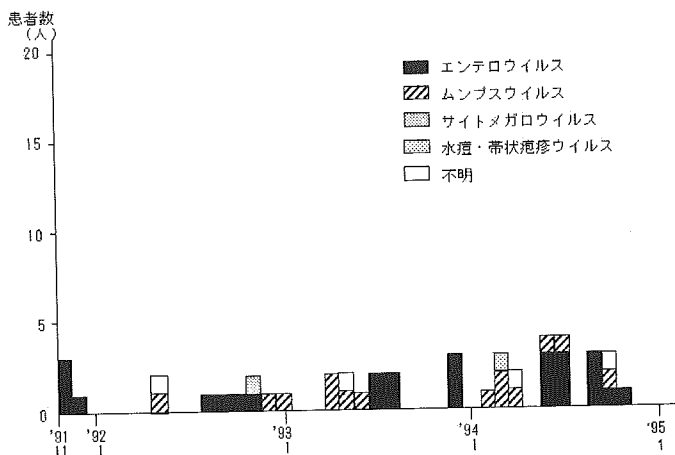


図1 非流行期における無菌性髄膜炎の病原診断

流行期における無菌性髄膜炎の病原診断

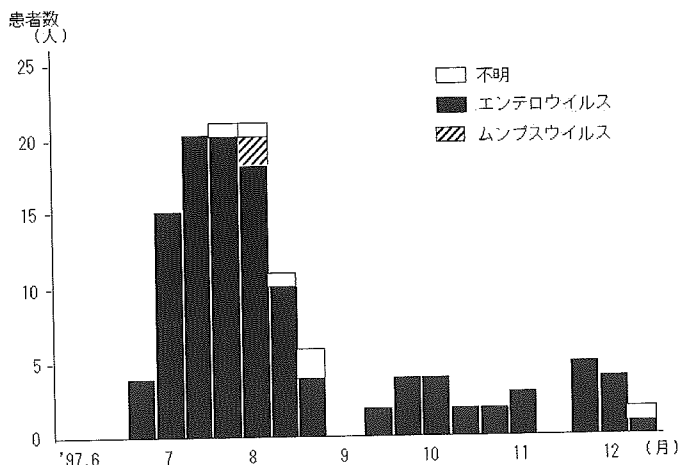


図2 流行期における無菌性髄膜炎の病原診断

熱性痙攣に關与したウイルス感染症

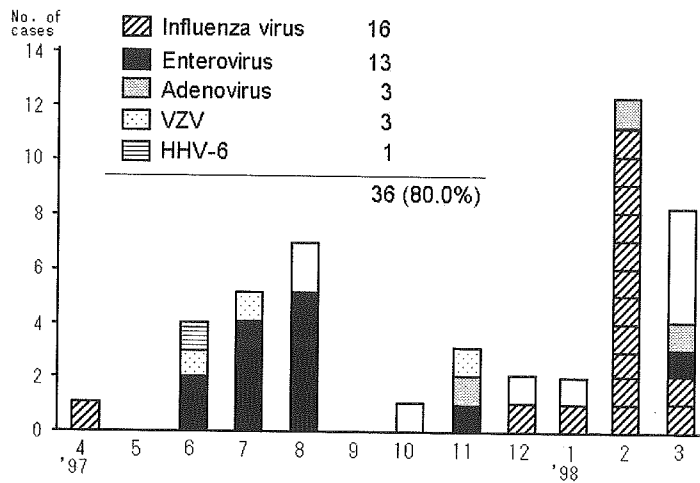


図3 熱性痙攣に關与したウイルス感染症

福島県内における急性脳炎・脳症47例の
月別発症数と起因ウイルス(1996-2000年)

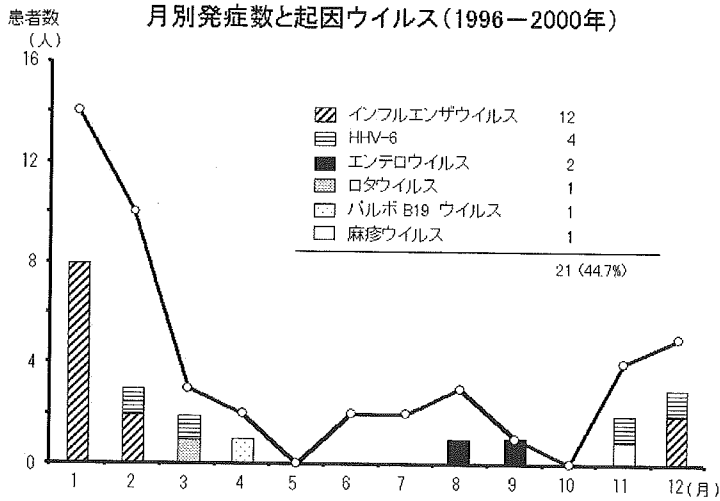


図4 福島県内における急性脳炎・脳症 47 例の月別発症数と起因ウイルス(1996-2000年)

非ヘルペス性辺縁系脳炎における髄液中ケモカインの解析

研究協力者 中嶋 秀人 大阪医科大学第一内科 助手

研究要旨

ケモカインは炎症部位への細胞浸潤に作用する白血球遊走因子であると共に様々の免疫調節機能を有しており、感染・炎症性脳疾患においても種々のケモカインがその病態に関与していると考えられる。今回、我々は非ヘルペス性辺縁系脳炎の髄液を用いて IL-8, MIP-1 α , RANTES, MCP-1 の 4 つのケモカインを測定し、無菌性髄膜炎や脱髄性疾患と比較検討した。非ヘルペス性辺縁系脳炎では 4 つのケモカイン全てが脱髄性疾患、非炎症性神経疾患に比し高値を示したが、脱髄性疾患では MCP-1 が非炎症性神経疾患に比べ低下したことより、病態に関わる免疫機序（細胞性免疫と液性免疫のバランスなど）により作用するケモカインが大きく異なると考えられた。

A. 研究目的

ケモカインは炎症部位への細胞浸潤に作用する白血球遊走因子であると共に様々の免疫調節機能を有しており、感染・炎症性脳疾患においても種々のケモカインがその病態に関与していると考えられる。脳疾患については感染性髄膜炎における白血球の浸潤に IL-8, MCP-1 というケモカインが関与していることが報告され、多発性硬化症においては脱髄病変を形成するリンパ球の浸潤に種々のケモカインが作用していることが証明されている。今回、われわれは非ヘルペス性辺縁系脳炎の髄液を用いて IL-8, MIP-1 α , RANTES, MCP-1 の 4 つのケモカインを測定。ケモカインと髄液細胞数との相関性、非ヘルペス性辺縁系脳炎と無菌性髄膜炎、脱髄性疾患とのケモカイン値を比較し、非ヘルペス性辺縁系脳炎における髄液中の各種ケモカインの意義と疾患鑑別の可能性について検討した。また、無菌性髄膜炎と多発性硬化症患者について末梢血 T 細胞表面ケモカインレセプター発現率を測定し比較検討した。

B. 研究方法

対象は非ヘルペス性辺縁系脳炎(NHLE)4例、無菌性髄膜炎(AM)4例、多発性硬化症(MS)16例、

急性散在性脳脊髄炎(ADEM)4例、非炎症性神経疾患(C)10例。いずれも大阪医科大学第一内科入院中に患者の同意のもと髄液を採取して一般検査施行後に-80℃保存した検体を使用した。ケモカインの測定は IL-8, MIP-1 α , RANTES, MCP-1 の 4 項目について行い、ELISA キット (Endogen 社) を用いて、一次抗体吸着した 98-well ELISA プレートに髄液 50 μ l を添加。二次抗体反応後に発色反応を行いマイクロプレートリーダーにて吸光度を測定してケモカイン濃度(pg/ml)を求めた。

末梢血 T 細胞表面ケモカインレセプター発現率の測定は、ヘパリン処理した末梢血単核細胞を FITC もしくは PE 標識の抗 CD3 抗体、抗 CD4 抗体、抗 CD8 抗体、抗 CXCR3 抗体、抗 CCR5 抗体、抗 CCR3 抗体、抗 CCR4 抗体を用いて、3 カラーフローサイトメトリー法にて各ケモカインレセプターを発現している CD4 T 細胞、CD8 T 細胞の比率を測定した。

C. 研究結果

全対象を用いて 4 つのケモカインと髄液細胞数との相関をみたところ IL-8 と MIP-1 α には髄液細胞数との相関性を認めたが、RANTES と MCP-1 では髄液細胞数との相関性を認めなかった(図

表 1. 各疾患群における髄液ケモカイン濃度の比較

	IL-8 (pg/ml)	MIP-1 α (pg/ml)	RANTES (pg/ml)	MCP-1 (pg/ml)
非ヘルペス性脳炎	163.8 \pm 95.5	19.1 \pm 5.4	44.1 \pm 40.1	2232.1 \pm 95.4
無菌性髄膜炎	230.2 \pm 62.4	60.2 \pm 34.1	181.1 \pm 157.6	2172.6 \pm 227.1
多発性硬化症	48.1 \pm 40.8	14.3 \pm 7.8	4.1 \pm 2.9	410.5 \pm 226.9
ADEM	61.3 \pm 15.4	27.8 \pm 23.1	9.9 \pm 5.9	137.2 \pm 79.9
非炎症性神経疾患	31.1 \pm 33.0	1.2 \pm 1.1	1.9 \pm 1.8	698.4 \pm 454.4

1)。非ヘルペス性辺縁系脳炎(NHLE), 無菌性髄膜炎(AM), MS, ADEM, 非炎症性神経疾患で髄液中の各ケモカインを比較したところ, IL-8とRANTESは非ヘルペス性辺縁系脳炎と無菌性髄膜炎で最も高値となり, 次いで多発性硬化症とADEMとなり, 非炎症性神経疾患が最も低値であった(NHLE \cdot AM>MS \cdot ADEM>C)。MIP-1 α は非ヘルペス性辺縁系脳炎と無菌性髄膜炎が非炎症性神経疾患より高値を示したが, 多発性硬化症, ADEMと同等であった(NHLE \cdot AM=MS \cdot ADEM>C)。一方, MCP-1は非炎症性神経疾患に比し非ヘルペス性辺縁系脳炎と無菌性髄膜炎で高値を示したが, 多発性硬化症とADEMでは非炎症性神経疾患より低下する傾向が見られた(NHLE \cdot AM>C>MS \cdot ADEM)(表1, 図2)。

D. 考案

近年ケモカインの働きとして白血球遊走因子の他にリンパ球の分化誘導, サイトカインの産生調整作用が報告されている。T細胞は分泌するサイトカインにより細胞性免疫に関与するTh1細胞(IFN- γ , IL-2)と液性免疫を司るTh2細胞(IL-4, IL-10)に分類されるが, MIP-1 α はTh1反応を, MCP-1は

MIP-1 α /MCP-1比により非ヘルペス性辺縁系脳炎と無菌性髄膜炎, ADEM, MS, 非炎症性神経疾患のTh1/Th2偏りを検討したところ脱髄性疾患であるMSとADEMではMIP-1 α /MCP-1比が高くTh1へのシフトが認められたのに対し, 非ヘルペス性辺縁系脳炎と無菌性髄膜炎のMIP-1 α /MCP-1比は脱髄性疾患に比べて低く, 無菌性髄膜炎に比べても非ヘルペス性辺縁系脳炎は低くなることから非ヘルペス性辺縁系脳炎の病態, 免疫反応においてはMSやADEMに認められるようなTh1へのシフトは生じていないと考えられた(図3)。非ヘルペス性辺縁系脳炎では4つのケモカイン全て脱髄性疾患, 非炎症性神経疾患に比し高値を示したが, 脱髄性疾患ではMCP-1が非炎症性神経疾患に比べ低下したことより, 病態に関わる免疫機序(細胞性免疫と液性免疫のバランスなど)により作用するケモカインが大きく異なると考えられた。

次にフローサイトメトリー法(3-color)を用いてMSと無菌性髄膜炎の髄液中の各種ケモカインレセプター発現T細胞比率を比較検討した。その結果, MSではTh1細胞に発現するとされるケモカインレ

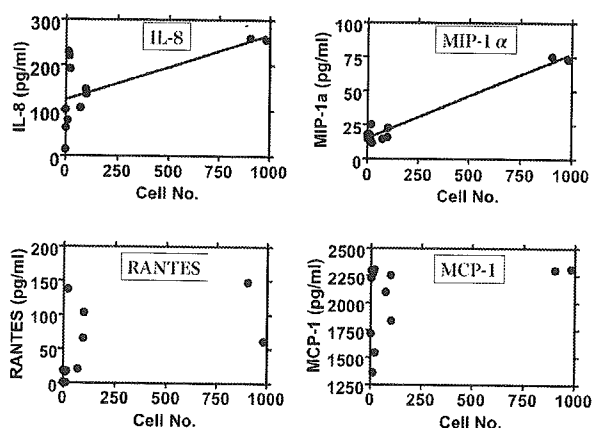


図1. ケモカイン濃度と髄液細胞数との相関
Th2反応を誘導することが報告されている。そこで

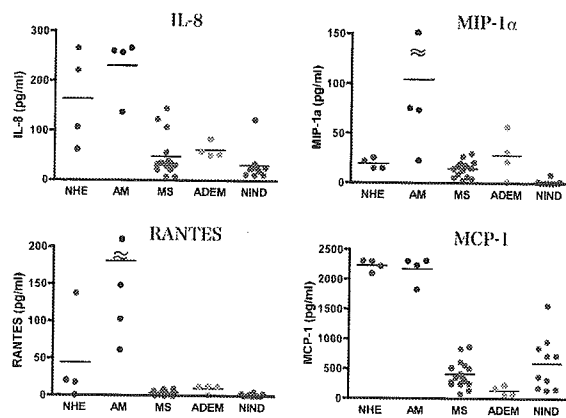


図2. 髄液ケモカイン濃度の比較

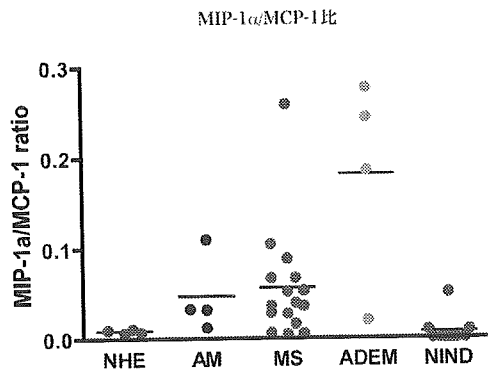


図3. 各疾患群とのMIP-1 α /MCP-1比の比較

セプターCXCR3 陽性 CD4T 細胞比率が優位に上昇しており、MS では実際に Th1 細胞が中枢内に侵入して炎症・脱髄を形成していることが示唆された。また、MS ではTh1/Th2に関連がないCCR2 陽性 CD4T 細胞比率も優位に上昇しており、これらのケモカインレセプターを発現する T 細胞が MS の病態において重要な役割を担っていると考えられた。

非ヘルペス性辺縁系脳炎の病態として不明な点も多く、その原因には感染や自己免疫機序などの関与が想定されているが、これらのケモカイン・ケモカインレセプターの解析は原因と病態を把握するのに役立てると考えられ、また他疾患との鑑別にも有用と考えられた。

E. 結論

非ヘルペス性辺縁系脳炎と無菌性髄膜炎、脱髄性疾患とでは髄液中に検出されるパターンが異なり、他の炎症性中枢神経疾患とは異なる免疫学的病態が存在する。

G. 研究発表

1. 論文発表

Nakajima H, Fukuda K, Doi Y, Sugino M, Kimura K, Hanafusa T, Ikemoto T, Shimizu A. Expression of Th1/Th2-related chemokines receptors on peripheral T cells and correlation with clinical disease activity in patients with

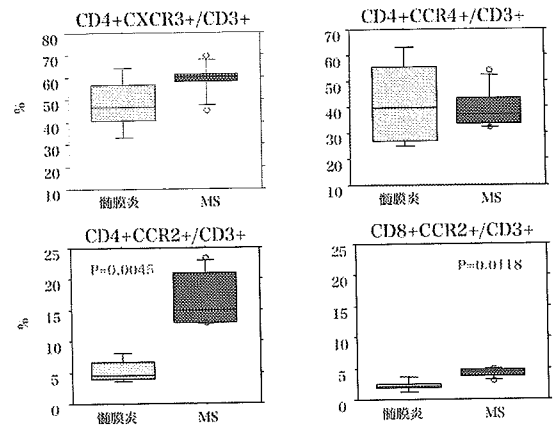


図4. MSと無菌性髄膜炎における髄液中の各種ケモカインレセプター発現T細胞比率の比較

multiple sclerosis. *Eur Neurol* 52: 162-168, 2004

Nakajima H, Hanafusa T, Nakagawa T, Shimizu A. Rapid detection and subtyping of herpes simplex virus DNA in CSF by means of LightCycler PCR. *Curr Trends Neurol* 1:133-135, 2005

中嶋秀人. 中枢神経のヘルペス感染症. 化学療法の領域 20: 1479-1484, 2004

2. 学会発表

中嶋秀人, 福田和浩, 杉野正一, 木村文治, 花房俊昭, 池本敏行, 清水章. 多発性硬化症における髄液細胞発現ケモカインレセプターの解析: 第17回日本神経免疫学会 2005, 福岡

中嶋秀人, 福田和浩, 杉野正一, 花房俊昭. ウイルス性髄膜脳炎における髄液ケモカインの検討: 第6回日本神経感染症研究会 札幌, 2001

H. 知的財産権の出願・登録状況 特になし

HHV-6 脳炎の病態解明

研究協力者 吉川哲史 藤田保健衛生大学医学部小児科 助教授

研究要旨

HHV-6 初感染時の脳炎症例に対する有効な治療法確立を目指し、まずは有熱期の迅速診断法確立を試みた。血清を用いた直接 LAMP 法で、突発疹の有熱期に HHV-6 感染のウイルス学的診断が可能になった。この方法を用いて、一例の HHV-6 脳炎患者を有熱期に診断しガンシクロビルの投与を行なった。また、HHV-6 脳炎の全国調査を行い、年間 180 例ほどの発症が予測され、約半数が後遺症を残すことも明らかになった。さらに、成人造血幹細胞移植患者での HHV-6 脳炎の病態を解明するため、成人例を対象とした前方視研究を計画した。

A. 研究目的

HHV-6 は、生後 6 ヶ月から 1 歳にかけて殆どの乳児に初感染し突発性発疹症を引き起こす。さらに初感染後宿主体内に潜伏感染し、臓器移植などにより免疫抑制状態に陥ると再活性化する。一般に予後良好な疾患ではあるが、初感染時の合併症の中では熱性痙攣の頻度が比較的高く、稀に脳炎、脳症を起こす。また、骨髄移植をはじめとする免疫抑制状態下の患者においても、中枢神経系合併症を起こすことが知られている。特に最近、画像診断上海馬に異常所見を認め、記憶障害を伴う症例の報告が相次いでおり注目に値する。中枢神経系合併症発症機序としては、ウイルスによる中枢神経系への直接侵襲と post-infectious な脳炎発症メカニズムがあると推測される。

小児期初感染時ならびに臓器移植患者における再活性化時の HHV-6 による中枢神経合併症の病態を解明し、早期診断法、有効な治療法の開発を目的とする。特に臓器移植患者における HHV-6 脳炎は、辺縁系脳炎の臨床像をとることが多く、なぜそのような臨床経過をとるのか明らかにする。

B. 研究方法

ウイルス学的検査法（ウイルス分離、血清診断、リアルタイム PCR 法によるウイルス DNA 検出など）により、HHV-6 感染に伴う中枢神経系合併症であることの証明を確実に行なう。それとともに各症例の、臨床経過、画像診断所見などの情報を集めて解析する。なおこれらの研究は、説明同意を得て行なう。

1) 初感染症例

① 有熱期に迅速診断し、抗ウイルス剤を投与することの有用性を評価する。そのために、LAMP 法による迅速診断法確立を目指す。

② HHV-6 脳炎の全国調査を実施する。

2) 臓器移植患者：小児の造血幹細胞移植患者では中枢神経系合併症が見られる頻度が低かったため。成人例を対象に前方視的に解析する。

C. 研究結果

1) 初感染症例

① LAMP 法により血清から DNA 抽出をすることなく、直接 HHV-6 DNA を検出することに成功した。ウイルス分離を基準として検討した結果、高い感度、特異性

が確認された。この方法を用いて、一例の HHV-6 症例を有熱期に診断し、ガンシクロビルを投与した。重篤な後遺症はなく、現在経過観察中である。

- ② HHV-6 脳炎全国調査：全国の小児科を標榜する 3357 病院を対象にアンケート調査を行った。調査期間は平成 15 年 1 月から平成 16 年 12 月の 2 年間で、症例の有無、年齢、性別、診断方法、予後などについて調査した。アンケート回収数は 1728 施設（回収率 51.5%）であった。そのうち (1) 脳炎脳症患者ありが 47 施設 (2.7%) で 67 症例が報告された。(2) 閉院・閉科は 30 施設 (3) 記載不備 5 施設であった。脳炎脳症患者 67 名の性別は男児 34 名、女児 33 名 (1 : 0.97)。平均月齢は 14.5±9.5 ヶ月。診断方法は a) ウイルス学的検索の実施と b) 髄液 PCR 検索の実施について調査した。a) ウイルス学的検索の結果は (1) ウイルス分離 1 例、(2) 抗体上昇 42 例、(3) 血清 PCR 陽性 25 例、(4) 未実施 11 例であった。b) 髄液 PCR 検索の結果は (1) 実施 32 例、(2) 未実施 28 例、(3) 未記載 7 例であった。予後については (1) 後遺症無く生存 30 例、(2) 後遺症あり 31 例、(3) 死亡 2 例、(4) 未記入 4 例であった。

- 3) 臓器移植患者：これまで小児を対象に実施してきたプロトコルを踏襲しながら、本学血液化学療法内科の患者を対象に前方視的研究をデザインし、研究計画を倫理委員会へ提出、承認を得た。

D. 考察

血清 LAMP 法により、突発疹患児有熱期にウイルス学的診断が可能になった。この方法で有熱期に診断しガンシクロビルを投与した患児の予後は比較的良好であった。今後より多数例でこの方法を使って早期診断し、早期の抗ウイルス剤によ

る治療が有効かどうか検討する必要がある。

また、HHV-6 関連脳炎脳症は全国で少なくとも年間 70 症例ほど発生していると考えられた。平均発症年齢は、突発疹の平均年齢よりやや高い傾向であった。一般に突発疹は特徴的な臨床経過から容易に診断されるが、中には非典型的な臨床像を示し HHV-6 関連脳炎脳症と診断されず、今回の結果が過少評価されている可能性があると考えられた。今後 HHV-6 関連脳炎脳症についてより詳細な調査を継続するとともに、ウイルス学的診断を容易に実施できるようなシステム作りも必要と考えられた。

臓器移植患者については、まず本学の成人同種造血移植患者を対象として study を開始する予定である。

E. 健康危険情報

ガンシクロビルを有熱期に投与した患児には、特に薬剤投与に基づく副作用は認められなかった。

F. 発表

脳炎全国調査の内容については、日本小児感染症学会で公表した。大橋正博他・ヒトヘルペスウイルス 6 脳炎の全国調査・第 37 回日本小児感染症学会

G. 知的財産権の出願・登録状況

知的財産権の出願・登録は行っていない。

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

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)における髄液中サイトカインと抗抗グルタメート受容体抗体の検出

研究協力者 亀井 聡 日本大学医学部内科学講座神経内科部門 助教授

研究要旨

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)は病因不明の重篤で、各種治療にも反応が乏しく、遷延経過を示す脳炎・脳症である。今回、自験AJFNHE11例の検体を持ち、本症の病因・病態の解明の点から、髄液中サイトカインおよび抗グルタメート受容体抗体の検出を含む7項目について検討した。結果は、各種ホルモン、各種ウイルス学的検討、脱髄のマーカーの測定、抗カリウムチャンネル抗体の測定、および血中・髄液中のカテコールアミン・セロトニン・GABA濃度の測定では、明らかな異常を認めなかった。髄液中サイトカインの動態にて、全例でIL-6の軽度高を認めた。また髄液中抗グルタメート受容体(GluR)抗体の測定では、測定した7例中6例にて抗GluR・2抗体を、7例中5例で抗GluR・2抗体を検出した。以上より、本症の病態は、ウイルス感染を契機として、宿主側の自己免疫的な機序を介し抗GluR抗体を含む自己抗体により重篤化した脳炎・脳症である可能性が高いと推定した。

A. 研究目的

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)は、急性期に意識障害・痙攣などの重篤な病像を呈し、遷延経過を示す脳炎・脳症である。その臨床像は、精神症状・意識障害・痙攣にて発症する脳炎像を認め、症状は急速に意識障害の悪化・重篤な痙攣を呈し、しばしば人工呼吸器管理を要し、各種治療に抵抗を示すことが多く遷延化する。しかし、最終的な予後は比較的良好で、若年女性に好発し、通常MRIでは、限局性異常を示さないことが多いとまとめられる。さらに、本症では、3 dimension-stereotactic surface projections (3D-SSP)による脳血流SPECTやPETにより、前頭葉から側頭葉におよぶ広範な病巣を検出し、広範性脳炎であることが、最近報告されている。

本症の病因は未だ不明であるが、過去の脳炎の剖検例との対比にて、飯塚により急性広範性リンパ球性脳炎、acute diffuse lymphocytic encephalitis、ADLEとして報告

された症例が、本症の臨床的特徴に類似しているといえる。

今回、自験AJFNHEの血清・髄液検体を用い病因・病態について検討をおこなった。

B. 研究方法

対象は、自験AJFNHE11例。検討項目(検討症例数)は、(1)各種ホルモン(LH, LH-RH, PRLを含む)の測定(4例)、(2)ウイルス学的検討(11例)、(3)脱髄のマーカー(MBP, Oligoclonal IgG band)の測定(11例)、(4)髄液中サイトカインの動態(7例)、(5)髄液中抗グルタメート受容体(GluR)抗体の測定(7例)、(6)抗カリウムチャンネル抗体の測定(1例)、(7)血中・髄液中のカテコールアミン・セロトニン・GABA濃度の測定(2例)である。

(倫理面への配慮)

説明同意を得られた症例において自己抗体等を測定した。

C. 研究結果