

髄液所見	症例 1		症例 2	
	2002年6月24日	2002年7月8日	2001年10月13日	2001年10月29日
細胞数(/ μ l)	1	1	164	68
蛋白濃度(mg/dl)	15	10	56	52
interleukin(IL)-1 β (pg/ml)	<10.0	N. D.	<10.0	N. D.
IL-2(IU/ml)	<0.8	N. D.	<0.8	N. D.
IL-6(pg/ml) (normal: 0.11-0.59)	30.0	1.6	546.0	115.0
IL-10(pg/ml)	<2.0	N. D.	<2.0	N. D.
tumor necrosis factor (TNF) α (pg/ml)	<5.0	N. D.	<5.0	N. D.
interferon γ (IU/ml)	<0.1	N. D.	<0.1	N. D.

N. D. = 未施行.

両例とも炎症性サイトカインの一つである、髄液中の IL-6 高値を認め、継時的に低下していた。一方、ウイルスの直接感染で見られる、interferon γ の高値は急性期に認められなかった。

否定的で、抗 Hu 抗体などの抗神経細胞抗体は検出されない。但し、近年、reversible limbic encephalitis の 2 症例で抗電位依存性カリウムチャネル voltage-gated potassium channel (VGKC) 抗体を血清にて認めたとの報告⁹⁾がなされている。本症の予後は比較的良好であり、一部の症例では血漿交換やパルス療法を含む副腎皮質ステロイドが有効と指摘されている²⁾。以上より、NHAE は辺縁系に限局する脳炎で、MRI にて病巣確認が容易で、遷延経過を示すことなく軽快するといえる。NHAE の臨床像の特徴は、① 急性辺縁系脳炎の病像を呈する、② 頭部 MRI にて両側海馬・扁桃体などに異常を示す、③ 髄液では軽度の細胞増多、蛋白濃度の増加を認める、④ 髄液からの PCR、EIA にて HSV は陰性、⑤ 悪性腫瘍の合併はなく、傍腫瘍性症候群は否定的、⑥ 比較的経過は良好とまとめられ²⁾、臨床像が比較的一様であることから、一つの疾患単位である可能性が高い。

NHAE の病因は、未だ明らかにされていない。ウイルス直接感染については、最近、エンテロウイルス感染が示唆された症例が報告⁹⁾されており、症例の集積が望まれるが、現時点で特定のウイルスで本症を呈してくるとの確証は得られていない。一方、本症の病態として、炎症性サイトカインの一つである interleukin (IL)-6 が急性期の髄液で軽度高値であり、HSVE などで検出される interferon- γ は検出感度以下であること^{5,9)}より、本症の病態は、ウイルスの直接感染というよりも、宿主側の免疫学的機序の関与が推定されている。表に自験 NHAE の髄液サイトカインの継時的な推移をあげておく。この点から、臨床像を顧みると、多くの症例で感冒様症状の前駆が記載され、血漿交換やパルス療法を含む副腎皮質ステロイドが有効であることから、免疫学的機序が少なくとも病態の一部には関与していると考えられる。さらに、SLE など自己免疫疾患に

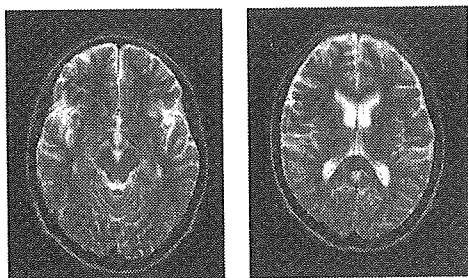
おいて辺縁系脳炎を呈する可能性があることから、本症の病態には免疫異常が関与している可能性が高い。今後、本症の病因・病態が明らかにされた時点で、本症の名称が改められる可能性は確かに残るが、傍腫瘍性辺縁系脳炎も一疾患単位として提唱された後に、抗 Hu 抗体などの抗神経抗体が見出されてきた経緯もあり、今後、本症の病因についての更なる検討が待たれる。

傍腫瘍性辺縁系脳炎

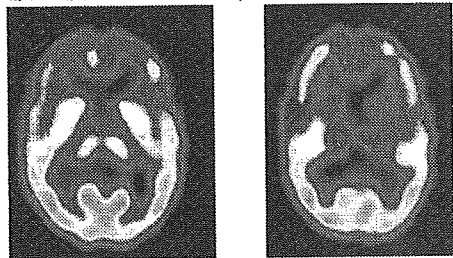
Paraneoplastic limbic encephalitis (PLE)

本症は、Corsellis らが、1968 年に悪性腫瘍に関連し発症した亜急性の辺縁系脳炎を PLE として、一疾患単位である可能性を初めて指摘⁷⁾し、その後、本症に関連する抗神経自己抗体として、抗 Hu 抗体などが明らかにされた。最近の多数例の PLE の解析結果から、本症における抗神経自己抗体の判明率は 60% (30/50 例) で、抗 Hu 抗体 (18/50 例) の他、抗 Ta 抗体 (10/50 例)、抗 Ma 抗体 (2/50 例) が報告⁹⁾されている。その他として、胸腺腫例での抗 VGKC 抗体³⁾、肺の小細胞癌例での抗 amphiphysin 抗体⁹⁾なども明らかにされてきている。本症の起因腫瘍としては、肺癌が 50% と最も多く、膀胱癌 (20%)、乳癌 (8%) が続いている⁹⁾。臨床症候は、辺縁系に起因する記憶障害、失見当識障害、幻覚、精神症状、てんかん発作などが亜急性経過にて発症してくる。腫瘍が見出される前に、PLE が先行して発症する場合も少なくない¹⁰⁾。一方、PLE の発症は従来、抗神経自己抗体による遠隔効果と説明されてきたが、その病態は十分明らかにされていない。確かに、抗 VGKC 抗体陽性報告例のように血漿交換により軽快した報告もあることから、自己抗体が神経組織を一次的に障害していると想定される場合もある³⁾が、多くの症例は血漿交換、副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬などに反応せず進行することが多い¹⁰⁾。しか

MRI-T2 強調像(発症10日)



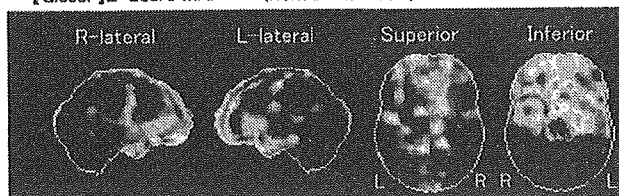
脳血流SPECT所見(発症2か月, ECD 600)



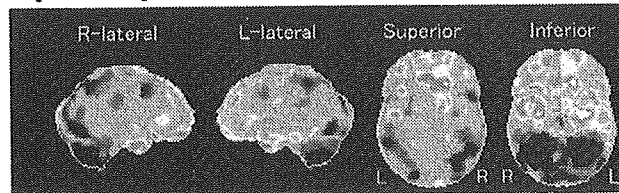
左上段のMRI-T2強調像では異常信号域を検出していない。しかし、脳血流SPECTでは左下段の通常の視察的評価でも両側前頭・側頭部を中心に血流の低下を認めた。

右側に、3 dimension-stereotactic surface projections (3D-SSP)解析を示した。最上段の全脳を基準にしたZスコア、つまり正常と患者の値の差にて、2標準偏差以上の前頭・側頭部さらに頭頂部に広がる赤・黄色・緑で示される広範な血流低下域が検出された。さらに、上から3段目の患者 surface perfusion MAPでも、4段目の性・年齢をあわせた正常者のデータベースと比較し、両側前頭・側頭葉から頭頂部に緑から黄色で検出される広範な低下域を確認できた。

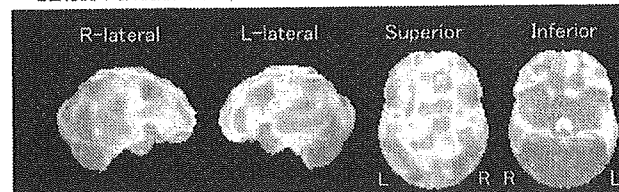
【Global】Z-Score MAP (Normal-Individual)



【Cerebellum】Z-Score MAP (Normal-Individual)



Surface Perfusion MAP(Individual)



Surface Perfusion MAP(NormalDB MEAN)

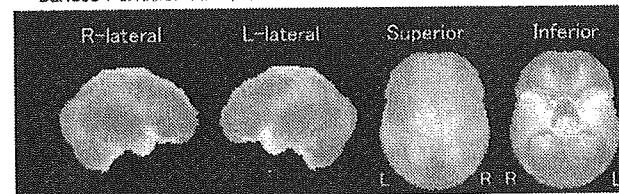


図2 自験AJFNHE例のMRIと脳血流SPECT所見

し、最近、本症の病態に細胞傷害性T細胞の関与を示唆する報告もされてきており、腫瘍抗原の呈示がきっかけとなって惹起される免疫応答が、神経障害を呈してきていると考えられてきている¹⁰⁾。

自己免疫疾患に伴う辺縁系脳炎

SLEにおけるLEについては、Stübgenらが、SLE発症2年後にけいれんで発症し、記憶障害、失見当識などを呈し、MRIにて両側側頭葉内側に病巣を認め、髄液中の抗ribosomal-P抗体が高値であった28歳の女性例を報告¹¹⁾している。Stübgenらは、本例をLE様の中樞神経ループスであったと考察しているが、本症であった可能性も高い。一方、井出らは、Sjögren症候群を有した症例においてLEの発症を認めた2症例を報告^{12,13)}している。両例とも抗SS-A抗体、抗SS-B抗体が陽性であった。最近、井出らは、本症の存在について詳細に文献的検討を行い、自己免疫疾患を背景にしたLEの存在について総説¹⁴⁾を記載してい

る。今後、類似症例の集積と更なる検討が望まれる。

**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)**

1997年に教室の西村らは、若年女性におこり、強い意識障害と遷延性経過を示すが、比較的転帰良好な5症例を報告¹⁵⁾した。その後、このような若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎、AJFNHEが注目され、同様の症例報告が集積されてきている。本症の臨床像の特徴は、①精神症状・意識障害・痙攣にて発症する脳炎像を認める、②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する、③各種治療に抵抗性を示し、遷延化する、④最終的な予後は比較的良好である、⑤若年女性に好発し、⑥MRIでは、限局性異常を示さないことが多い、⑦ウイルス学的検査にて、HSVの感染は否定的であるとまとめられる¹⁶⁾。本症ではMRIによる病巣検出は乏しい

ことが多いが、脳機能低下部位を描出するのを目的とした解析ソフトである、3 dimension-stereotactic surface projections(3D-SSP)を含む脳血流 single photon emission computed tomography(SPECT)にて、両側前頭・側頭・頭頂部の広範な血流低下が確認されることを、筆者らは最近、報告した。具体例を図2に示す。本症の病巣検出にはSPECT、特に3D-SSPによる解析が有用であるといえる。さらに、自施設での一連の急性脳炎例の検討から、本症はHSVE、本症以外の非ヘルペス性脳炎とは異なった特徴を有する一群であることも明らかにした¹⁷⁾。本症の長期予後については、HSVEとは異なり、発症1年以後も改善を呈し、長期予後は良好であった。一方、本症の病因・病態についての検討から、髄液中IL-6の高値を認め、抗グルタメート受容体抗体を高頻度に検出されることも報告した。

以上の所見から、本症の位置づけは、ウイルス感染とそれを契機とした宿主側の自己免疫的な機序が関与し、さらに炎症性サイトカインによる機能障害も加わった、非ヘルペス性広範性脳炎・脳症であると考えている。本症が、NHAEと異なる点として、辺縁系のみならず広範性の脳障害を基盤に発症すること、急性期は重篤で副腎皮質ステロイドなどに対して明らかな反応性に乏しいこと、遷延経過を呈することがあげられる。本症の臨床像および3D-SSPによる病巣分布から、Iizukaが1965年にacute diffuse lymphocytic encephalitis(ADLE)として報告¹⁸⁾された病理報告例が極めて類似している。なお、本症の臨床解析については、昨年¹⁹⁾の日本学術会議主催、第39回脳のシンポジウムで報告し、詳細が別著¹⁶⁾に記載されているので参考として頂ければ幸いである。

文 献

- 1) 楠原智彦, 庄司紘史, 加地正英, 他. 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: 1083-8.
- 2) 庄司紘史, 浅岡京子, 山本寛子, 他. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎. 神経内科. 2003; 59: 9-13.
- 3) Buckley C, Oger J, Clover L, et al. Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. Ann Neurol. 2001; 50: 73-8.
- 4) 細矢光亮, 法化國陽一. 非ヘルペス性辺縁系脳炎とエンテロウイルス. 神経内科. 2003; 59: 25-30.
- 5) 高橋輝行, 亀井 聡, 三木健司, 他. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎(NHAE)の自験2例における髄液サイトカインの検討. 臨床神経学. 2003; 43: 162-9.
- 6) Asaoka K, Shoji H, Nishizaka S, et al. Non-herpetic acute limbic encephalitis: cerebrospinal fluid cytokines and magnetic resonance imaging findings. Intern Med. 2004; 43: 42-8.
- 7) Corsellis JA, Goldberg GJ, Norton AR. "Limbic encephalitis" and its association with carcinoma. Brain. 1968; 91: 481-96.
- 8) Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. Brain. 2000; 123: 1481-94.
- 9) Dorresteijn LD, Kappelle AC, Renier WO, et al. Anti-amphiphysin associated limbic encephalitis: a paraneoplastic presentation of small-cell lung carcinoma. J Neurol. 2002; 249: 1307-8.
- 10) 田中恵子, 田中正美. Paraneoplastic limbic encephalitis. 神経内科. 2003; 59: 14-9.
- 11) Stübgen JP. Nervous system lupus mimics limbic encephalitis. Lupus. 1998; 7: 557-60.
- 12) 井出俊光, 飯塚高浩, 日比洋子, 他. シューグレン症候群を合併した辺縁系脳炎の1例(会). 臨床神経. 2000; 40: 969.
- 13) 井出俊光, 塚原信也, 増田 励, 他. シューグレン症候群を合併した辺縁系脳炎の1例(会). 臨床神経. 2002; 42: 263.
- 14) 井出俊光, 飯塚高浩, 鈴木則宏. 自己免疫疾患を背景にもつ辺縁系脳炎. 神経内科. 2003; 59: 31-7.
- 15) 西村敏樹, 三木健司, 小川克彦, 他. 無菌性非ヘルペスウイルス性急性脳炎の病態—若年女性に起こり, 強い意識障害と遷延性経過を示すが転帰比較的良好な1群について. Neuro-infection. 1997; 2: 74-6.
- 16) 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). 神経研究の進歩. 2004; 48: 827-36.
- 17) 亀井 聡, 東郷将希, 三木健司, 他. 若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎の臨床像の検討. 神経内科. 2003; 59: 173-8.
- 18) Iizuka R. Beitrag zur akuten diffusen lymphocytären Meningoencephalopathie. Arch Psychiat Nervenkr. 1965; 206: 705-17.

傍腫瘍性神経症候群の診断基準・病型分類・重症度

岐阜大学神経内科・老年学分野 犬塚 貴

■ 診断基準

傍腫瘍性神経症候群は、悪性腫瘍患者にみられる神経症候のうち、腫瘍の浸潤や転移、栄養・代謝障害、抗腫瘍療法の副作用などを除外したもので、「腫瘍の遠隔効果」として知られているものである¹⁾。広義には腫瘍自体が産生する抗体、ホルモン、サイトカインによる神経障害機序も含まれるが、近年注目され、ここで取り上げるのは、神経抗原を異所性に発現した腫瘍に対する免疫反応が、自己神経組織を障害すると考えられているものである²⁾。

これらすべてに対する確立された診断基準はないが、次項にあげたような既知の典型的神経症候を備えた病型を呈し³⁾、神経組織と腫瘍の共通抗原(onco-neural antigen)に対する既知の自己抗体が、神経組織を用いた免疫組織学的方法と、神経組織を抗原とするウエスタンブロット法で検出され、さらに既知の対応抗原のリコンビナント蛋白を抗原とするウエスタンブロット法やELISA法、RIA法などで陽性であれば、腫瘍がみつかっていなくても本症と診断してよいと考えられる。神経症候が腫瘍の発見に先行することが多いことが知られているためである。

一方、急性または亜急性に出現した、ある神経症状と、発見された腫瘍の摘出(抗原除去)による神経症状の改善から、神経症状と腫瘍との関連が示唆される場合がある。ここに神経組織と腫瘍の共通抗原に対する未知の新しい自己抗体が検出さ

れば本症が強く疑われる。この抗体を実験動物に移入することによって神経障害の再現がなされれば確実なものといえる。ただし、既知の高力価の抗体であっても直接神経障害を起こすことが明らかなものは限られており、細胞性免疫による障害機序も考えられている⁴⁾。また、「腫瘍の遠隔効果」が強く疑われながらも、現時点で利用可能な全方法を駆使しても自己抗体が検出されない例も存在しうる。本症でみられる種々の神経症状は悪性腫瘍がなくても起こりうるものであり、腫瘍に対する免疫反応を介する神経障害機序について得られる傍証の程度も、それぞれの臨床病型、個々の症例でさまざまである。

■ 病型分類(Table 1)³⁾

本症でみられるいくつかの病型と自己抗体・腫瘍の種類とのあいだには一定の対応が指摘されており、自己抗体の検出は、神経症状が腫瘍の発見にしばしば先行する本症の診断、および潜在している可能性がある腫瘍のマーカーとして臨床的に非常に重要である。

1. Lambert-Eaton 筋無力症候群(LEMS)⁵⁾

易疲労性と歩行障害、下肢筋力の低下、深部腱反射の低下と運動負荷直後の正常化、ときに脳神経障害、自律神経障害などがみられる。誘発筋電図検査で、高頻度刺激に対して漸増(waxing)現象を認める。合併腫瘍では肺小細胞癌が多く、ときに胃癌、胸腺腫をみる。P/Q型をはじめとする電位依存性Caチャンネル(voltage gated calcium chan-

Table 1. 傍腫瘍性神経症候群の典型的な神経病型・症候と合併腫瘍, 自己抗体

神経病型	症候	合併腫瘍	抗神経抗体(認識抗原)
Lambert-Eaton 筋無力症候群	易疲労性, 下肢筋力低下 高頻度刺激で漸増現象	肺小細胞癌 ときに胃痛, 胸腺腫	抗 P/Q, N, L-VGCC ($\alpha 1, \beta$ subunit), 抗シナプトタグミン, 抗 amphiphysin, 抗 CRMP-5
亜急性小脳変性症 (PCD)	亜急性発症で進行性の四肢・ 体幹・言語の失調 and/or 脳幹脳炎	卵巣癌など婦人科癌, 乳癌	*抗 Yo (pcd17/cdr62), cdr34
		Hodgkin リンパ腫	抗 Tr, 抗 mGluR1
		肺小細胞癌	抗 Hu (HuD, HuC, Hel-N1), 抗 VGCC, 抗 CV2, 抗 CRMP-5
		乳癌	*抗 Ri (Nova1, Nova2)
傍腫瘍性脳脊髄炎/ 感覚性ニューロパチー	辺縁脳炎, 脳脊髄炎, 小脳炎, 脳幹脳炎, 感覚性失調 感覚/運動性ニューロパチー	肺小細胞癌, まれに前方腺癌, 胃癌, 乳癌	抗 Hu (HuD, HuC, Hel-N1), 抗 CV2, 抗 amphiphysin, 抗 CRMP-5
		辺縁脳炎 and/or 脳幹脳炎	抗 Ta (Ma1, Ma2)
傍腫瘍性オプスクロ ヌス/ミオクローヌス	不随意, 不規則な衝動性眼球 運動, ミオクローヌス, 失調	乳癌(腺癌)	*抗 Ri (Nova1)
傍腫瘍性網膜変性症	羞明, 夜盲, 進行性視力低下 リング状暗点	肺小細胞癌, 婦人科癌	抗 recoverin, 抗 Hsc70
		黒色腫	抗網膜双極細胞
stiff-man (person) 症候群	発作性有痛性筋痙攣, 筋硬直, 自律神経症状, 持続性筋放電	大腸癌, 肺癌, Hodgkin リンパ腫	抗 GAD, 抗 gephyrin
		乳癌	抗 amphiphysin
ニューロミオトニア	筋痙攣, 仮性ミオトニア, ミ オキミア	胸腺腫, 肺小細胞癌 Hodgkin リンパ腫	抗 VGKC, 抗 CRMP-5

* 抗 Yo, 抗 Ri 抗体陽性者は, ほとんどすべて女性である.

nel: VGCC) に対する抗体が多くみられるが, シナプトタグミン, amphiphysin, CRMP-5 に対する抗体の報告もある.

2. 亜急性小脳変性症

亜急性小脳変性症 (subacute cerebellar degeneration, 傍腫瘍性小脳変性症 (paraneoplastic cerebellar degeneration: PCD) と呼ばれることが多い) は, 四肢・体幹の失調, 失調性構語障害, 眼振が急性ないし亜急性に出現し, 進行性で 2~3 ヶ月でピークとなり固定化される. オプスクロヌス (眼球の不随意的全方向性不規則, 衝動的運動), ミオクローヌス, 記憶障害, 錐体路徴候, 感覚障害などを伴うことがある.

合併腫瘍は女性では乳癌, 婦人科癌が多く, 抗 Yo 抗体⁶⁾ (別名: APCA, PCA-1, type I 抗体), 乳癌ではときに抗 Ri 抗体⁷⁾ (別名: ANNA-2, type

II b 抗体) がみられる. 男性では肺小細胞癌が多く, 抗 Hu 抗体⁸⁾ (別名: ANNA-1, type II a 抗体) を伴う. このほか VGCC, CV2, CRMP-5 に対する抗体の報告がある. Hodgkin リンパ腫には抗 Tr 抗体や代謝型グルタミン酸受容体に対する抗体がみられる. 脳幹脳炎を伴う例では, 抗 Ma 抗体の報告がある.

3. 傍腫瘍性脳脊髄炎/感覚性ニューロパチー

傍腫瘍性脳脊髄炎/感覚性ニューロパチー (paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuropathy: PEM/PSN) は, 辺縁脳炎, 脳脊髄炎, 脳幹脳炎, 小脳炎, 感覚性ニューロパチー, 運動性ニューロパチーが, 単独あるいは組み合わせで見られる⁹⁾. 辺縁脳炎では意識障害, 記憶力障害, 情緒の変化, 不安, 全身痙攣発作がみられ, 感覚性ニューロパチーでは高度の感覚性失調が亜急性に

生じ、多くは進行性、まれに緩徐な経過をとる。自律神経ニューロパチーや運動ニューロン疾患と同様の臨床像を呈することもある。

合併腫瘍は肺小細胞癌が多く、胃癌、乳癌もある。抗 Hu 抗体のほかに amphiphysin, CV2, CRMP-5 に対する抗体の報告がある。辺縁脳炎や脳幹脳炎で精巢癌を伴うものに、抗 Ta 抗体がみられる。

4. 傍腫瘍性オプソクローヌス/ミオクローヌス
傍腫瘍性オプソクローヌス/ミオクローヌス (paraneoplastic opsoclonus/myoclonus: POMS)⁷⁾ は、成人女性に急に出現するオプソクローヌスとミオクローヌスが特徴である。ときに失調、めまい、痲呆を伴う。合併腫瘍は乳癌(腺癌)が多く、抗 Ri 抗体がみられる。

5. 傍腫瘍性網膜変性症

傍腫瘍性網膜変性症 (cancer associated retinopathy (CAR)⁹⁾ は、光過敏症、夜盲、進行性で無痛性の視力低下、リング状暗点、網膜電図の反応の平坦化がみられる。合併腫瘍は肺小細胞癌が多く、抗 recoverin 抗体がみられる。黒色腫を合併し、網膜双極細胞に対する抗体をもつものは melanoma associated retinopathy (MAR) として区別される。

6. stiff-man (person) 症候群

全身の筋硬直と、刺激誘発性の発作性有痛性筋攣縮がみられる。末梢運動神経ブロック、全身麻酔で消失する。血圧上昇、頻脈、発汗などの自律神経症状を伴う。筋電図上、安静時の持続性筋放電がみられる。大腸癌、肺癌、Hodgkin リンパ腫を合併するものは、抗グルタミン酸脱炭酸酵素 (GAD) 抗体、抗 gephyrin 抗体、乳癌を伴うものでは抗 amphiphysin 抗体がみられる。

7. ニューロミオトニア¹⁰⁾

末梢神経由来の筋痙攣、仮性ミオトニア、ミオキミアを生ずる。ときに抗電位性 K チャネル抗体、抗 CRMP-5 抗体がみられる。合併腫瘍として胸腺腫、肺小細胞癌、Hodgkin リンパ腫を伴う例がある。

8. 重症筋無力症

抗筋抗体 (アセチルコリン受容体や筋特異的受

容体チロシンキナーゼに対する抗体) が病因として確立されており、ときに胸腺腫を伴うことから傍腫瘍性神経症候群の一つとして取り上げられることもある。

■ 重症度

本症候群は、一般的には急性または亜急性に神経症状の出現があり、進行性の経過をたどり、強い障害にいたって停止することが多い¹⁾。小脳失調、感覚失調、筋力低下、意識障害、自律神経障害のため、臥床生活を余儀なくされる。とくに自律神経の障害が強い場合には、生命予後がわるい。Lambert-Eaton 筋無力症候群など、抗体そのものが一義的に神経症状に寄与している場合には、腫瘍の治療、抗体除去によって改善しやすい。

文 献

- 1) Posner JB: Paraneoplastic syndromes. Neurological Complications of Cancer, ed by Posner JB, Davis FA, Philadelphia, p338-385, 1995
- 2) Darnell RB: Onconeural antigens and the paraneoplastic neurologic disorders: at the intersection of cancer, immunity and the brain. Proc Natl Acad Sci U S A 93: 4529, 1996
- 3) 犬塚 貴: 傍腫瘍性神経症候群の分子機構. 老年医学 update 2004-05, 日本老年医学会雑誌編集委員会(編), メジカルビュー社, 東京, p174-181, 2004
- 4) Albert ML et al: Tumor-specific killer cells in paraneoplastic cerebellar degeneration. Nat Med 4: 1321, 1998
- 5) O'Neill JH et al: The Lambert-Eaton myasthenic syndrome: a review of 50 cases. Brain 111: 577, 1988
- 6) Peterson K: Paraneoplastic cerebellar degeneration. I. A clinical analysis of 55 anti-Yo antibody-positive patients. Neurology 42: 1931, 1992
- 7) Luque FA et al: Anti-Ri: an antibody associated with paraneoplastic opsoclonus and breast cancer. Ann Neurol 29: 241, 1991
- 8) Graus F et al: Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. Brain 124: 1138, 2001
- 9) Thirkill CE et al: The cancer-associated retinopathy antigen is a recoverin-like protein. Invest Ophthalmol Vis Sci 33: 2768, 1992
- 10) Newsom-Davis J, Mills KR: Immunological association of acquired neuromyotonia (Isaacs' syndrome): report of five cases and literature review. Brain 116: 453, 1993

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

荒井 元美¹⁾ 高橋 幸利²⁾

要旨: Epilepsia partialis continua (EPC) が約 5 週間続いてから精神症状や意識障害が現れ、更にけいれん重積状態となり、その後徐々に回復した亜急性脳炎の 32 歳男性例を報告した。血清と髄液に NMDA 型グルタミン酸受容体サブユニット GluRe2 および GluRδ2 に対する抗体が検出されたことから、自己免疫機序による限局性脳炎が EPC の原因であった可能性がある。病初期に EPC 以外の神経学的異常がみられなくても、数週間後から意識障害、けいれん重積状態など重篤な症状が現れる症例があることに留意する必要がある。

(臨床神経, 45: 610-612, 2005)

Key words: 持続性部分てんかん, 亜急性脳炎, 抗グルタミン酸受容体抗体

はじめに

Epilepsia partialis continua (EPC) は、体の一部の筋群に限局した素速い筋収縮が短い周期で反復しておこり、数時間から数週間持続する単純部分発作の重積状態である。EPC が約 5 週間続いた後精神症状や意識障害が現れ、けいれん重積状態になり、その後徐々に回復した亜急性脳炎の症例を経験した。EPC には広範な基礎疾患が知られているが¹⁾、こうした特異な経過をたどるグルタミン酸受容体 (GluR) 自己抗体陽性の亜急性脳炎は報告されておらず、EPC の鑑別診断として重要な症例と考え報告する。

症 例

症例: 32 歳, 男性。

主訴: 持続する左肘の不随意運動, 頭痛。

既往歴: 小児期に麻疹に罹患したが合併症はなかった。

現病歴: 先行感染症状はなかった。某年 1 月 20 日 (第 1 病日) から左肘関節がピクッ、ピクッと屈曲する不随意運動が現れ持続した。第 27 病日から頭痛が続き、鎮痛剤が無効であったため第 37 病日に受診した。

初診時身体所見: 体温 37.1℃。意識は清明で、記憶力障害はみとめられなかった。眼球運動障害や眼振はなく、他の脳神経機能も正常であった。四肢の Barré 徴候は陰性で、肢節運動失調や歩行失調はみとめられなかった。左肘関節を屈曲させるミオクローヌス様不随意運動が 2 から 3 秒に一回の頻度で持続していた。筋トーンスは正常であった。腱反射は正常で、病

的反射は陰性であった。

経過 (Fig. 1): 第 38 病日朝、意識がない状態で発見され、その後不穏状態になったが、受診時には不穏状態は消失していた。脳波の基礎律動は正常であったが、右前頭部から頭頂部に低振幅の棘波がみられ、右中心部で位相逆転を示した。EPC の二次性全般化による全身性けいれんと診断しフェニトイン内服を開始した。第 40 病日に入院した。

検査所見: 血清生化学検査、セルロプラスミン濃度、アミノ酸分析は正常範囲内であった。血清抗 HIV 抗体、抗核抗体、抗カルジオリピン β2-GPI 抗体、p-ANCA 抗体および抗 Hu 抗体は陰性、抗 GluRe2 抗体 (IgG, IgM) と抗 GluRδ2 抗体 (IgG, IgM) が陽性であった。髄液所見は単核球 151/μl、多形核球 23/μl、蛋白 61mg/dl、ブドウ糖 70mg/dl、ADA と ACE は正常範囲内、癌胎児性抗原とクリプトコッカス抗原は陰性、抗 GluRe2 抗体 (IgG) と抗 GluRδ2 抗体 (IgG, IgM) が陽性であった。頭部 MRI 所見は正常であった。

入院後経過 (Fig. 1): 第 40 病日からアシクロビルを、また、第 41 病日からメチルプレドニソロン 1g を点滴静注した。第 42 病日から急に泣き出す、廊下を徘徊するなどの異常行動が現れた。第 48 病日から傾眠状態になり、脳波では全誘導に δ 波が連続していた。髄液所見は細胞数 47/μl、蛋白 21mg/dl であった。第 52 病日けいれん重積状態になり、人工呼吸器を装着してプロポフォールを持続静注した。第 55 病日から免疫グロブリン大量静注療法 (総量 2g/kg) をおこなったが、その後もプロポフォールを漸減するとけいれんが出現した。プロポフォールをミダゾラムに変更後、漸減し、第 96 病日に中止した。第 107 病日以降 EPC や全身性けいれんはみられなかった。麻痺はなく、第 157 病日には独歩可能であった。第 168

¹⁾ 聖隷三方原病院神経内科 {〒433-8558 静岡県浜松市三方原町 3453}

²⁾ 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター {〒420-8688 静岡県静岡市漆山 886}

(受付日: 2004 年 12 月 22 日)

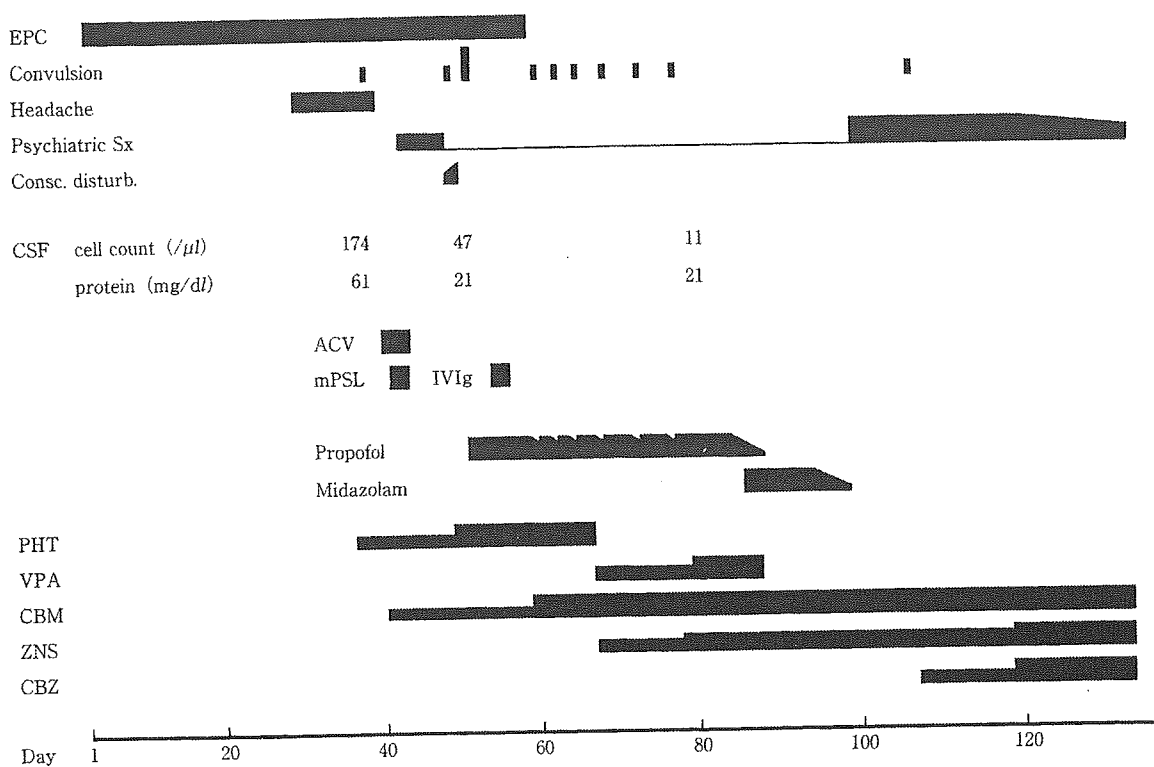


Fig. 1 Clinical course

EPC : epilepsia partialis continua, Psychiatric Sx : psychiatric symptoms

Consc. disturb. : Consciousness disturbance

CSF : cerebrospinal fluid

ACV : acyclovir, mPSL : methyl prednisolone, IVIg : intravenous immunoglobulin infusion

PHT : phenytoin, VPA : valproic acid, CBM : clobazam, ZNS : zonisamide, CBZ : carbamazepine

病日の血清抗 GluRe2 抗体 (IgM, IgG) が陽性であった。第 232 病日の WAIS-R では総 IQ 57, 言語性 IQ 70, 動作性 IQ 48, WMS-R の全般的記憶指数 76 であったが, 作話はみられなかった。抑制減弱や自覚性低下などの精神症状は徐々に軽減し, 第 276 病日に自宅退院した。第 307 病日の脳波では θ 波が全誘導に少量みられた他は正常範囲内であった。第 328 病日の MRI では両側の脳が軽度萎縮していたが, 海馬は正常であった。

考 察

本例では約 4 週間 EPC が唯一の症状であった。その基礎疾患となりうる結核性髄膜炎, クリプトコッカス髄膜炎, AIDS, 血管炎をふくむ脳血管障害, 多発性硬化症, 高血糖¹⁾, 抗 Hu 抗体陽性の傍腫瘍性神経症候群²⁾などは検査結果から否定された。頭痛の出現からけいれん重積状態になるまでの経過も急性脳炎としては緩徐なので, 一元的に EPC で発症した亜急性性脳炎と考えられる。しかし, けいれん重積状態が治まってからは麻痺や EPC はみられず精神症状は徐々に軽減したので, EPC で発症して 1 年以内に死亡する亜急性性麻痺脳炎ともことなる経過である。Rasmussen 脳炎は一側の脳半球に局限する慢性脳炎である。EPC や focal motor seizure などの部分

発作が難治性に続いた後, 片麻痺や知能障害が進行するが, 発症 8~12 カ月後からけいれんが減少して後遺症を残す³⁾。小児に好発するが成人発症例も報告されている³⁾。本例がけいれん重積状態になるまでの経過は, Rasmussen 脳炎に類似している。

Rasmussen 脳炎では, 血清や髄液に AMPA 型 GluR3⁴⁾あるいは NMDA 型 GluRe2⁵⁾に対する抗体が高率に検出される。だが細胞傷害性 T 細胞による細胞性免疫が一次的な機序で⁷⁾⁸⁾, 自己抗体産生は二次的であると考えられている⁷⁾。抗 GluR82 抗体はオプソクロノス・ミオクロノス症候群や急性脳炎で陽性になる⁹⁾。抗 GluRe2 抗体は急性脳炎にも陽性例がある⁵⁾⁶⁾。一方, EPC で発症し抗 GluRe2 抗体陽性でも他の神経学的異常を欠く症例がある¹⁰⁾。抗 GluRe2 抗体と病態との関連は不明であるが, 抗 GluR 抗体の存在は脳内の自己免疫現象を示唆すると考えられている⁵⁾⁶⁾。急性脳炎の発症から 1 年以上経っても IgM 抗 GluRe2 抗体陽性の症例も多いので⁶⁾本例で抗 GluRe2 抗体産生が始まった時期を推定することはできないが, 自己免疫機序による限局性脳炎が EPC の原因であったと推測される。EPC が約 5 週間続いた後で意識障害やけいれん重積状態になった機序は不明であるが, EPC で発症する症例の中にこうした特異な経過をたどる亜急性性脳炎が存在することに留意する必要がある。

文 献

- 1) Schomer DL : Focal status epilepticus and epilepsy partialis continua in adults and children. *Epilepsia* 1993 ; 34 (Suppl 1) : S29—S36
- 2) Shavit YB, Graus F, Probst A, et al : Epilepsia partialis continua : a new manifestation of anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis. *Ann Neurol* 1999 ; 45 : 255—258
- 3) Bien CG, Widman G, Urbach H, et al : The natural history of Rasmussen's encephalitis. *Brain* 2002 ; 125 : 1751—1759
- 4) Rogers SW, Andrews PI, Gahring LC, et al : Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. *Science* 1994 ; 265 : 648—651
- 5) 高橋幸利, 坂口直美, 近藤直美ら : NMDA 受容体自己抗体による発達期の高次脳機能障害の診断・治療についての研究. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費. 発達期における高次脳機能障害の病態解明に関する研究, 総括研究報告書, 2003, pp 93—99
- 6) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al : Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. *Neurology* 2003 ; 61 : 891—896
- 7) Li Y, Uccelli A, Laxer KD, et al : Local-clonal expansion of infiltrating T lymphocytes in chronic encephalitis of Rasmussen. *J Immunol* 1997 ; 158 : 1428—1437
- 8) Bien CG, Bauer J, Deckwerth TL, et al : Destruction of neurons by cytotoxic T cells : a new pathogenic mechanism in Rasmussen's encephalitis. *Ann Neurol* 2002 ; 51 : 311—318
- 9) 高橋幸利, 西村成子, 坂口直美ら : オブソクローヌス・ミオクローヌス症候群における抗 GluRδ2 自己抗体. *Neuroimmunology* 2003 ; 11 : 78
- 10) Kumakura A, Miyajima T, Fujii T, et al : A patient with epilepsy partialis continua with anti-glutamate receptor ε2 antibodies. *Pediatr Neurol* 2003 ; 29 : 160—163

Abstract

Subacute encephalitis with anti-glutamate receptor antibodies presented with epilepsy partialis continua

Motomi Arai, M.D., Ph.D.¹⁾ and Yukitoshi Takahashi, M.D.²⁾

¹⁾Department of Neurology, Seirei Mikatahara General Hospital

²⁾National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders

A previously healthy 32-year-old man visited our clinic with a 5-week history of involuntary movement. Examination demonstrated continuous myoclonic jerks in the left elbow. Two days later, he developed generalized convulsion. Electroencephalography demonstrated small spikes over the right central region. Thus, we made a diagnosis of epilepsy partialis continua (EPC) with a secondary generalization. On admission, serum electrolytes, glucose and ceruloplasmin levels, and amino acid analysis were unremarkable. HIV serology was negative. Anticardiolipin, anti-MPO ANCA, and anti-Hu antibodies were negative. The cerebrospinal fluid (CSF) showed 151/μl lymphocytes and 23/μl polymorphs, 70 mg/dl of glucose, and 61 mg/dl of protein. Autoantibodies against the glutamate receptor subunits epsilon-2 and delta-2 were detected in the serum and CSF. Cranial MRI was unremarkable.

Treatment with acyclovir and high-dose methylprednisolone failed to halt the jerks. Two weeks after admission, he developed status epilepticus, which necessitated general anesthesia. Intravenous immunoglobulin infusion gave no beneficial effects. Two months after the onset of the status epilepticus, his convulsions were controlled with zonisamide, clobazam, and carbamazepine. While he had no motor dysfunctions, he had loss of spontaneity and memory impairment.

This report suggests that EPC might be the initial symptom of subacute encephalitis with a possible autoimmune mechanism.

(Clin Neurol, 45 : 610—612, 2005)

Key words : epilepsy partialis continua, subacute encephalitis, anti-glutamate receptor antibodies

<けいれんの治療と管理—けいれんに関する知識>

抗てんかん薬間の薬剤相互作用

高橋幸利*

Yukitoshi Takahashi

てんかん患者の50~70%は単剤治療で発作が止まるが、30~50%の患者ではやむをえず多剤治療となっており¹⁾、抗てんかん薬間の相互作用に注意した薬物選択・調整が必要となる。薬物相互作用は、薬物動態相互作用 (pharmacokinetic interaction) と薬物感受性 (薬力学的) 相互作用 (pharmacodynamic interaction) に分類される (図)。薬物動態相互作用は薬物の吸収・分布・代謝・排泄に関する相互作用で、薬物血中濃度測定により相互作用は判断可能である。薬物動態相互作用は肝臓における薬物代謝酵素の誘導・抑制によるものが重要である。薬物感受性相互作用は、複数の薬物がそれぞれの作用点に独立あるいは競合して効果をもたらすことで、抗てんかん作用に影響を与えるもので、前者ほどには解明されてい

ない。

1. 薬物動態相互作用

1. 血漿蛋白結合における相互作用

血液中の抗てんかん薬のうち、蛋白に結合していない分画 (非結合型) のみが神経系作用部位と平衡に達して薬理活性を示す (図) が、実際に臨床の場で血中濃度として測定しているのは「非結合型+結合型」の総量である。蛋白結合率²⁾が70~95%と高いフェニトイン (PHT) を使用中に、蛋白結合率が85~95%とやはり高いバルプロ酸ナトリウム (VPA) を追加すると、PHTは結合できる蛋白を奪われPHTの血中濃度 (総量) は低下するが、非結合型のPHT濃度は変化しない。

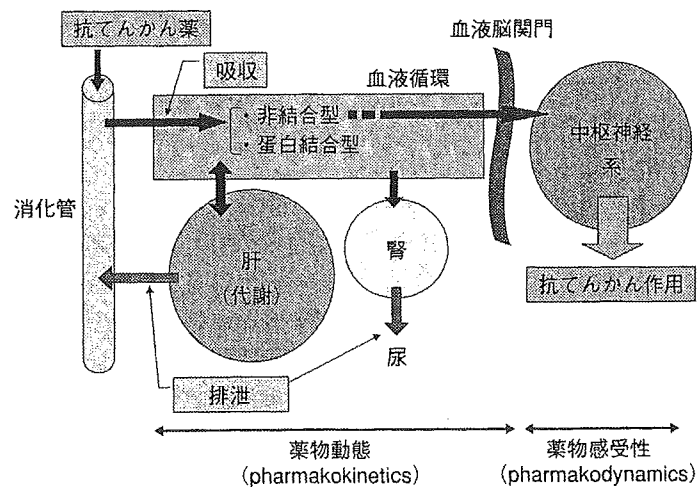


図 薬物相互作用の分類

* 静岡てんかん・神経医療センター [〒420-8688 静岡市葵区漆山 880]
TEL 054-245-5446 FAX 054-247-9781 E-mail: takahashi-ped@umin.ac.jp

PHT 血中濃度の低下を指標に PHT を増量すると、非結合型による効果・副作用が増大することになるので注意を要する。

2. 薬物代謝酵素

抗てんかん薬には、PHT、カルバマゼピン (CBZ)、VPA など肝で代謝され排泄されるものと、ガバペンチン (GBP) (治験薬) のように腎から排泄されるもの、フェノバルビタール (PB)、エトサクシמיד (ESM) など肝と腎で排泄されるものがある。肝で薬物代謝を担う重要な分子には、cytochrome P 450 (CYP) と uridine glucuronyl transferase (GT) がある。CYP には7つの主要なアイソザイムがあるが、CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 によって薬剤の95%は代謝されていて^{3,4)}、その内、抗てんかん薬の相互作用に重要なものはCYP2C9, CYP2C19, CYP3A4とされている。GT には16種類のアイソザイムがあり、UGT1A4はラモトリジン (LTG) (治験薬) の代謝に関係していることがわかっている。各抗てんかん薬を代謝する主要酵素と、各抗てんかん薬が誘導および抑制する酵素を表1に示す。この関係を理解すると、酵素誘導・抑制による抗てんかん薬間の相互作用が予測できる。

3. 薬物代謝酵素誘導による相互作用

CBZ, PHT, PB, プリミドン (PRM) などは CYP, GT, epoxide hydrolase の強力な誘導作用があるため、CBZ, VPA, LTG, ESM, ゾニサミド (ZNS)、ベンゾジアゼピン系薬剤の血中濃度を低下させることが多い (表2)。しかし、先行投与薬の血中濃度が低下しても、付加薬の抗てんかん作用が加わるため、必ず発作が悪化するとは限らない。VPA 治療中に、酵素誘導作用のある抗てんかん薬の追加を行うと、VPA の代謝が促進、濃度が低下し、VPA 代謝産物が増える。その結果、発作が増加したり、増加した VPA 代謝物による肝障害が顕在化することがある。

4. 薬物代謝酵素抑制による相互作用

VPA は最も有名な薬物代謝酵素抑制作用を有する抗てんかん薬である。VPA を付加すると、PB の濃度 (CYP2C9 または 2C19 など抑制) を 30~50% 増加させ、LTG 濃度 (UGT1A4 を抑制) も上昇させることが知られている。CBZ に VPA を加えると、CBZ の代謝物である CBZ-10,11-epoxide から trans-10,11-dihydroxy-10,11-dehydro-CBZ への代謝が抑制され、CBZ-10,11-epoxide が増加し、眠気・ふらつきなどの副作用が出現することがある。

表 1 抗てんかん薬の代謝に関する CYP とその誘導・抑制

	主要代謝酵素	肝酵素	
		誘導されるもの	抑制されるもの
バルプロ酸ナトリウム (VPA)	GT ; β -oxidation ; CYP2C9	None	CYP2C9 ; GT ; epoxide-hydrolase
カルバマゼピン (CBZ)	CYP3A4 ; 1A2 ; 2C8	CYP1A2 ; 2C ; 3A ; GT	None
フェニトイン (PHT)	CYP2C9 ; 2C19	CYP1A2 ; 2C ; 3A ; GT	CYP2C9
フェノバルビタール (PB)	CYP2C9 ; other	CYP1A2 ; 2C ; 3A ; GT	None
ゾニサミド (ZNS)	CYP3A4	None	None
エトサクシמיד (ESM)	CYP3A4		
クロナゼパム (CZP)	CYP3A4		
クロバザム (CLB)	CYP3A4, CYP2C19 (デスマチル体)		
ジアゼパム (DZP)	CYP2C19		
プリミドン (PRM)		CYP2C9, 2C19, 3A4 ; GT	
ガバペンチン (GBP)	None	None	None
ラモトリジン (LTG)	GT	GT	None
レベチラセタム (LEV)	None	None	None

GT : glucuronosyl transferase, CYP : cytochrome P 450 isoenzyme system

(文献 2, 3 をもとに筆者が改変)

表 2 先行投与薬剤の付加薬剤による血中濃度の変化予測

付加薬剤	先行投与薬剤										
	VPA	CBZ	PHT	PB	ZNS	ESM	PRM	CZP	CLB	LTG	LEV
バルプロ酸ナトリウム (VPA)		CBZ-E ↑	PHT ↓*	PB : 30 ~50% ↑	不変	ESM ↓	PB ↑			LTG ↑	不変
カルバマゼピン (CBZ)	VPA : 66% ↓		PHT ↓	不変	ZNS ↓	ESM ↓	PRM ↓ PB ↑	CZP ↓	CLB ↓	LTG ↓	不変
フェニトイン (PHT)	VPA : 49% ↓	CBZ ↓		PB ↑	ZNS ↓	ESM ↓	PRM ↓ PB ↑	CZP ↓	CLB ↓	LTG ↓	不変
フェノバルビタール (PB)	VPA : 76% ↓	CBZ ↓	PHT ↓		ZNS ↓	ESM ↓		CZP ↓	CLB ↓	LTG ↓	不変
ゾニサミド (ZNS)	不変	CBZ ↓	不変	不変						不変	
エトサクシミド (ESM)	VPA ↓	不変	不変	不変							
プリミドン (PRM)	VPA ↓	CBZ ↓	PHT ↓		ZNS ↓	ESM ↓		CZP ↓	CLB ↓	LTG ↓	不変
クロナゼパム (CZP)											
クロバザム (CLB)	不変		PHT ↑		不変	不変					不変
ラモトリギン (LTG)	不変	不変	不変	不変	不変					不変	
レベチラセタム (LEV)	不変	不変	不変	不変			不変			不変	

CBZ-E : CBZ-10, 11-epoxide, LTG, LEV は治験薬, * PHT に VPA を付加すると非結合型は上昇する可能性あり。
(文献 3, 5 をもとに筆者が改変)

II. 薬物感受性 (薬力学的) 相互作用

VPA と ESM はどちらも欠神発作に用いられる薬剤であるが、おのおの単剤治療では欠神発作が抑制できない症例で、併用が発作に有効である場合がある⁶⁾。ESM は T 型 Ca²⁺チャンネルの抑制により抗てんかん作用を示し、VPA は Na⁺チャンネル抑制、Ca²⁺チャンネル抑制、GABA_A 受容体活性化などの作用機序を有するとされる¹⁾が、それらの作用が複合することで、よい意味での相互作用が出現するものと思われる。

一方、多剤併用により薬物感受性相互作用が起これ、眠気、ふらつき、高次脳機能障害などの中枢神経系副作用が出現することもよく知られているし、場合によっては発作が悪化することもある。CBZ と LTG の組み合わせでは、電位依存性 Na⁺チャンネルに対する相加的抑制効果により副作用が起これやすいと考えられている³⁾。

文献

- 1) Panayiotopoulos CP : Principles of therapy in epilepsies. In The Epilepsies : Seizures, Syndromes and Management, Bladon Medical publishing, London, pp 59-86, 2005
- 2) Faught E : Pharmacokinetic considerations in prescribing antiepileptic drugs. Epilepsia 42 (Suppl 4) : 19-23, 2001
- 3) Patsalos PN, Perruca E : Clinically important drug interactions in epilepsy : general features and interactions between antiepileptic drugs. Lancet Neurology 2 : 347-356, 2003
- 4) Anderson GD : Pharmacogenetics and enzyme induction/inhibition properties of antiepileptic drugs. Neurology 63 : S 3-S 8, 2004
- 5) 三浦寿男 : 抗てんかん薬の相互作用. 臨床精神薬理 5 : 1005-1006, 2005
- 6) Rowan AJ, Meijer JWA, de Beer-Pawlikowski N, et al : Valproateethosuximide combination therapy for refractory absence seizures. Arch Neurol 40 : 797-802, 1983

てんかんと抗 NMDA 受容体抗体

高橋 幸利 高木 佐知子 西村 成子 角替 央野

はじめに

てんかんとグルタミン酸受容体(GluR)自己抗体の研究は、AMPA型GluR3に対する自己抗体がRasmussen脳炎患者血清中に存在することを1991年にRogersらが見出したのを契機に始まった¹⁾。Rasmussen症候群では、神経症状のない健常者に何らかの先行感染症(上気道炎・急性扁頭炎など)があった後に難治てんかんが発病し、① epilepsy partialis continua(EPC)・複雑部分発作などのてんかん発作が難治に経過、② ゆっくり進行する片麻痺と退行、③ 一側性の神経画像変化、④ 血管周囲炎症細胞浸潤・マイクログリア結節などの限局性脳炎の組織所見などを特徴とする²⁻⁵⁾。特徴的な臨床症状に加えて組織所見が確認された場合に、Rasmussen症候群と診断されているが、組織所見の裏づけがなく、小児の慢性進行性持続性部分てんかんと診断されている症例が日本では多い。Rasmussen症候群は、てんかんの自己免疫機序を研究する上で重要なプロトタイプである。

Rasmussen 症候群と抗 AMPA 受容体抗体

AMPA型のGluR3に対する抗体は、GluR3に結合して興奮性に作用し、補体非依存性の神経細胞死につながることや^{6,7)}、補体依存性の細胞障害を起こすこと^{8,9)}が明らかとなっていて¹⁰⁾、Rasmussen症候群のてんかん・退行などの病態を説明し得るとされている。しかし抗GluR3抗体は、疾病対照やRasmussen脳炎以外のてんかん症例においてもかなり陽性となることが最近明らかになり¹¹⁾、GluR3Bにより免疫した動物で、この抗体ができて、てんかん発作が全く起こらないこと⁷⁾などから、抗GluR3抗体のみではRasmussen症候群は発病しないと思われる^{4,12)}。また、最近では我々が報告した抗GluRε2抗体に加え、acetylcholine receptor alpha 7 subunit¹³⁾やmunc-18¹⁴⁾

に対する自己抗体もRasmussen症候群症例に見つかっている。これらの事実から、Rasmussen症候群の病態には複数の自己抗体が関与している可能性が出てきた。

抗 NMDA 受容体抗体の測定

NMDA型受容体のひとつであるGluRε2に対する抗体の測定は、NIH3T3細胞中に遺伝子組み換えにて発現させたGluRε2の全長蛋白を抗原として行っている^{12,15)}。エピトープ解析はGluRε2のN末(細胞外ドメイン)、C末(細胞内ドメイン)(3カ所)のペプチドをPEXシステム等で合成し、それらの合成ペプチドを抗原として同定した^{12,15)}。これらの抗原をPAGE(polyacrylamido gel electrophoresis)後、ニトロセルロース膜に転写し、検体と反応させた後、2次抗体を用いて抗体の有無を判定した¹²⁾。

Rasmussen 症候群と抗 NMDA 受容体抗体

Rasmussen症候群においては、抗GluRε2抗体が約

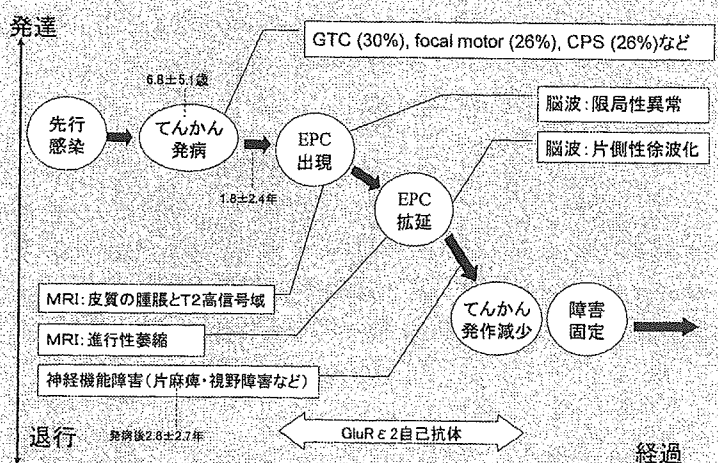


図1 Rasmussen 症候群・小児の慢性進行性持続性部分てんかんの臨床経過
数字データは文献3より。

たかはし ゆきとし 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
たかぎ さちこ 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター
にしむら じげこ 同
つのがえ ひさの 同

神経疾患における抗 GluR ϵ 2 抗体陽性症例数とエピトープ

	抗 GluR ϵ 2 抗体 (IgG+IgM)		エピトープ (髄液)			
	血清	髄液	N	C1	C2	C3
Rasmussen 症候群	22/24	10/14	0/3	3/3	2/3	3/3
EPC 型	14/16	7/10	0/3	3/3	2/3	3/3
CPS 型	8/8	3/4				
非進行性 EPC	3/3	1/2	1/2	1/2	1/2	2/2
急性脳炎	89/118	66/112	6/14	14/14	3/14	12/14
全脳炎 (Whole spread)	39/51	22/45	2/10	10/10	3/10	8/10
限局性脳炎 (Localized)	50/67	44/67	4/4	4/4	0/4	4/4
インフルエンザ脳症	4/7	3/5				
West 症候群	0/17					
Lennox-Gastaut 症候群	0/10					
亜急性硬化性全脳炎	2/3	1/2	0/1	1/1	1/1	1/1
対照	3/45					

表中の数字の分子は陽性症例数、分母は測定症例数、空欄は未測定を示す。エピトープ (髄液) は髄液中に認められた抗 GluR ϵ 2 抗体のエピトープ解析結果を示す。Rasmussen 症候群には、組織学的診断のされていない臨床的診断例 (小児の慢性進行性持続性部分てんかんなど) も含む。EPC 型は、持続性のミオクローヌス発作を示す症例、CPS 型は持続性のミオクローヌス発作を示さず、CPS (複雑部分発作) のみの症例。

90% (血清)、70% (髄液) と高率に認められているが、EPC 型の 3 症例、CPS 型の 1 症例は髄液で陰性であった (表)。この 4 例は慢性期¹⁰⁾の髄液検体で測定しており、1 例はプレドニン治療中であった。よって、抗 GluR ϵ 2 抗体は急性期主体に出現すると思われる、かつ免疫抑制治療の影響を受ける可能性がある。血清中の抗 GluR ϵ 2 抗体のエピトープの広がり髄液中の抗体のエピトープより狭いことから、髄液中の抗体は血中から移行したというより、おそらく髄液内で作られたものと考えている¹²⁾。また、髄液内抗 GluR ϵ 2 抗体のエピトープは細胞内ドメインである C 末が主体であり (表)、感染により末梢で出来た抗体が中枢神経系で GluR に病的に作用するとする Rasmussen 症候群の液性免疫仮説よりも、細胞性免疫の関与で神経細胞が破壊された後に、変性 GluR を抗原として抗体が作られ、その抗体がさらに生物学的作用を示し、病態を修飾していると推定している (図 2)。

抗 NMDA 受容体抗体の生理学的作用

抗 GluR ϵ 2 抗体がどのような作用機序で Rasmussen 症候群の CNS 病態に関与しているのかを明らかにするために、我々はラット海馬スライス標本を用いて興奮性シナプ

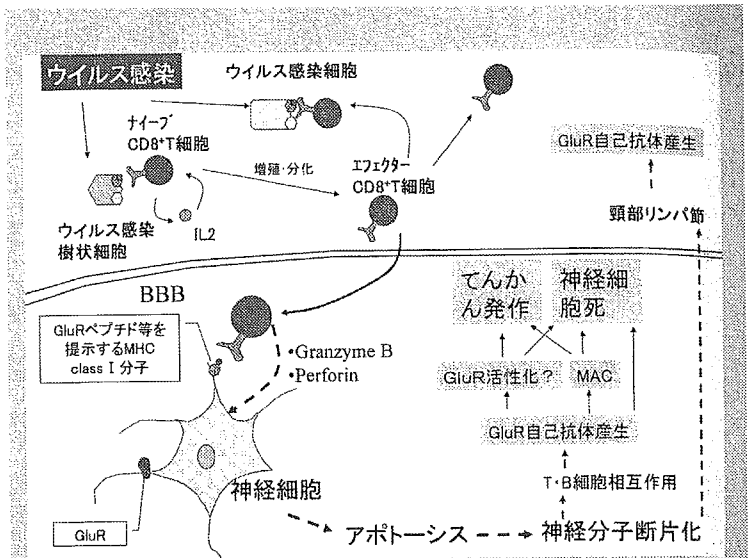


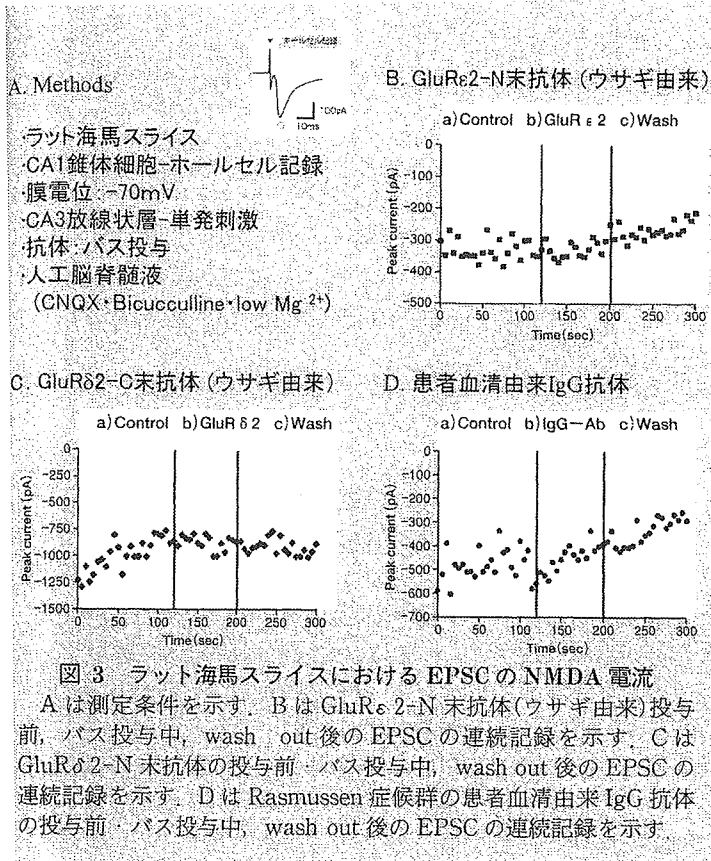
図 2 Rasmussen 症候群の病態仮説

末梢で感染等により活性化されたエフェクター CD8 $^{+}$ T 細胞が血液脳関門を通過し、CNS に入り、HLA class I・T 細胞レセプターにて規定された分子相同性により神経細胞等にアポトーシスを起こす。その結果、変性した GluR に対して CNS 内で抗 NMDA 抗体が作られ、その抗体がてんかん発作、さらなる細胞死等を引き起こすものと推定。

その後電流 (EPSC) への影響を検討した (図 3)。GluR ϵ 2 の N 末側に対する抗体を、120 秒から 200 秒までバスに投与したが、NMDA 成分のみと考えられる EPSC の振幅に有意な変化は見られなかった (図 3 B)。また、GluR δ 2 C 末側抗体、アフィニティカラムにて精製した Rasmussen 症候群患者の IgG 抗体を流したときも、この条件では振幅に有意な変化はなかった。更なる実験が必要ではあるが、現在までのところ抗 GluR 3 抗体とは異なり、抗 GluR ϵ 2 抗体には明らかな NMDA 電流に対する電気生理学的作用を見出せていない。

急性脳炎と抗 NMDA 受容体抗体

急性脳炎の発病初期の臨床症状から、限局性脳炎 (Localized) と全脳炎 (Whole spread) に分類した。限局性脳炎は、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で、全脳炎は、神経症状初発直後より重度の意識障害が出現し、痙攣重積などに初期から陥ることが多い臨床型である。限局性脳炎は、若年成人に多く、経過中に約 1/3 の症例に痙攣重積が出現するが、後遺症としてのてんかん・知的障害・運動障害は少なく、予後は重篤ではない。血清中の抗 GluR ϵ 2 抗体は



約75%に見られるが、予後との関連は見られなかった(表)。髄液中の抗GluRε2抗体は急性期から回復期に出現する。全脳炎は、乳幼児に多く、経過中、痙攣重積が約80%の症例に出現し、てんかん・知的障害・運動障害が約半数の症例に後遺症として見られる。血清中の抗GluRε2抗体は約75%の症例に出現し、予後との関連はなかった。髄液中の抗GluRε2抗体は、回復期から慢性期に形成される。後遺障害の中では、知的障害(p=0.03, Mann-Whitney's U test)、てんかん(p<0.01, Fisher 直接確率)の出現と抗GluRε2抗体に有意な関連があり、運動障害とは関連が見られなかった。全脳炎での髄液抗GluRε2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が有意であった(p=0.023, Fisher 直接確率)。抗GluRε2抗体は、限局性脳炎では発病に、全脳炎では後遺障害に関与している可能性がある¹⁷⁾。

■ むすび

抗NMDA受容体抗体のひとつである抗GluRε2抗体は、明らかな生理学的作用を見出せていないが、Rasmussen症候群、急性脳炎などのてんかん発作・知的障害発症に関与している可能性がある。抗GluRε2抗体研究を基点とした自己免疫的視点からの検討が、これらの疾患の新たな治療法開発につながることを期待する。

文献

- 1) Rogers SW, Andrews PI, Gahring LC, et al. Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. *Science*. 1994; 265: 648-51.
- 2) Rasmussen T, Olszewski J, Lloyd-Smith D. Focal seizures due to chronic localized encephalitis. *Neurology*. 1958; 8: 435-45.
- 3) Oguni H, Andermann F, Rasmussen TB. The natural history of the syndrome of chronic encephalitis and epilepsy: a study of the MNI series of forty eight cases. In: Andermann F, editor. *Chronic encephalitis and epilepsy: Rasmussen's syndrome*. Boston: Butterworth-Heinemann; 1991. p. 7-35.
- 4) 高橋幸利, 松田一己, 西村成子, 他. Rasmussen 脳炎と抗神経抗体. *神経内科*. 2003; 59: 38-44.
- 5) 高橋幸利. 特集 脳炎, 脳症, 髄膜炎—中枢神経の感染・炎症・免疫. *Rasmussen 症候群*. 小児内科. 2004; 36: 1170-5.
- 6) Twyman RE, Gahring LC, Spiess J, et al. Glutamate receptor antibodies activate a subset of receptors and reveal an agonist binding site. *Neuron* 1995; 14: 755-62.
- 7) Levite M, Hermelin A. Autoimmunity to the glutamate receptor in mice—a model for Rasmussen's encephalitis? *J Autoimmun*. 1999; 13: 73-82.
- 8) He XP, Patel M, Whitney KD, et al. Glutamate receptor GluR3 antibodies and death of cortical cells. *Neuron*. 1998; 20: 153-63.
- 9) Whitney KD, McNamara JO. GluR3 autoantibodies destroy neural cells in a complement-dependent manner modulated by complement regulatory proteins. *J Neurosci*. 2000; 20: 7307-16.
- 10) Levite M, Hart IK. Immunotherapy for epilepsy. *Expert Rev. Neurotherapeutics*. 2002; 2: 809-14.
- 11) Wiendl H, Bien CG, Bernasconi P, et al. GluR3 antibodies: prevalence in focal epilepsy but no specificity for Rasmussen's encephalitis. *Neurology*. 2001; 57: 1511-4.
- 12) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al. Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. *Neurology*. 2003; 61: 891-6.
- 13) Watson R, Lang B, Bermudez I, et al. Autoantibodies in Rasmussen's encephalitis. *J Neuroimmunol*. 2001; 118: 148.
- 14) Yang R, Puranam RS, Butler LS, et al. Autoimmunity to munc-18 in Rasmussen's encephalitis. *Neuron*. 2000; 28: 375-83.
- 15) 高橋幸利, 坂口直美, 近藤直実, 他. グルタミン酸受容体自己抗体による難治性てんかんの早期診断・治療. *てんかん治療研究振興財団研究年報*. 1999; 11: 45-52.
- 16) Bien CG, Widman G, Urbach H, et al. The natural history of Rasmussen's encephalitis. *Brain*. 2002; 125: 1751-9.
- 17) 高橋幸利. 平成15年度～平成16年度文部科学省科学研究費補助金(基盤研究C2)急性脳炎・脳症におけるグルタミン酸受容体自己抗体の役割の解明と治療法の研究(研究課題番号15591151)研究成果報告書. 2005.

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))

根本 英明¹⁾ 高橋 幸利²⁾ 湯浅 龍彦¹⁾

要旨：近年，MRIで辺縁系に所見の明らかな非ヘルペス性辺縁系脳炎ALE（楠原と庄司1994年）が注目される一方，我々はMRI所見が必ずしも明瞭でない症例を報告した（非ヘルペス性急性可逆性辺縁系脳炎ARLE）。

本報告では，後者すなわちARLEのetiologyに自己抗体が関係することを見出し，自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎（AMED-ARLE）という概念を提案した。

また，ALEとARLEとの比較検討を行うとともに，ALEの一部においてもARLEと同様に自己抗体の介在するものが存在することを推察した。

(Neuroinfection, 10 : 44—46, 2005)

Key words：非ヘルペス性辺縁系脳炎，非GluR ϵ 2抗体，急性脳炎

はじめに

大脳辺縁系は，ヘルペスウイルス脳炎に代表されるように脳炎の好発部位として，古くから知られている。

最近になって，日本国内で流行している脳炎・脳症の中に，ヘルペスウイルス陰性で，かつ，辺縁系の症状を伴った一群が報告されるようになった。

今日では画像的診断が格段に進歩した結果，1994年に楠原・庄司が報告した“非ヘルペス性急性辺縁系脳炎（ALE）”に代表される，MRI画像に異常所見がはっきり認められる症例（MR陽性例：ここではALE-MR（P）とする）の他に，我々が報告した“精神症状で発症，比較的若年女性を冒し画像所見に乏しい急性可逆性辺縁系脳炎”のように，MRI画像にはっきり表れない一群（MR陰性例：ここではARLE-MR（N）とする）が認められるようになり，論議されるようになった。

我々は，2002年11月2日に“所謂非ヘルペス性辺縁系脳炎と類縁疾患に関する緊急臨床検討会”を開いた。その結果，MRI画像陽性の症例と陰性の症例を臨床症状から区別することはできないという結論に達し，“所謂非ヘルペス性辺縁系脳炎”の原因究明が急務であると考えた。

その結果，ARLE症例の検体（血清，髄液）の中から，ある抗体，即ち抗グルタメイト受容体 ϵ 2抗体（AGRE2）を高率に検出した。これらの症例を，ARLEの中で自己抗体が介在するという事実により，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）と呼称することにした。

この新たな知見を元に，我々は新たな辺縁系脳炎の枠組みを提案する。

目 的

我々の研究は，#1. 辺縁系脳炎をどう分類，整理するか？#2. MRI陽性例とMRI陰性例は同一疾患か？#3. 共通の病態は存在するのか？病因はなにか？を究明することを目的とした。

1. 辺縁系脳炎をどう分類，整理するか？

辺縁系脳炎（LE）の分類は，その原因別に分類するのがわかりやすい。著者らが2003年に別の誌面¹⁾で紹介した試案に，その後，自己抗体介在性辺縁系脳炎（AMED-ARLE）が分離されてきたため，それを追加した改訂試案をここに提案する（図）。ここでは，(1) 傍腫瘍性（PNLE）(2) ウイルス感染性（LEVI）(3) 自己免疫疾患合併性（LEAD）(4) 自己抗体介在性（AMED）の4項目に分類し，

¹⁾ NCNP 国府台（こうのだい）病院神経内科〔〒272-0827 千葉県市川市国府台1-7-1〕

²⁾ 静岡てんかん・神経医療センター

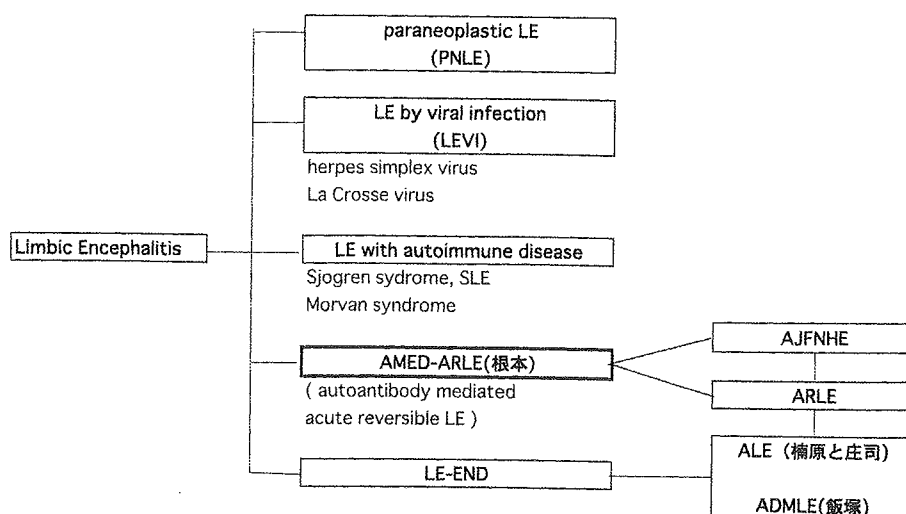


図 辺縁系脳炎の枠組み (湯浅改訂試案2004.9)

別に原因未同定枠(LE-END)を設けた。各項目に所属する種々の疾患に関しては別誌⁹⁾を参照されたい。

2. MRI 陽性例とMRI 陰性例は同一疾患か？

1) 楠原と庄司の非ヘルペス性辺縁系脳炎 ALE-MR (P)

原因不明の辺縁系脳炎の中に楠原と庄司²⁾が報告した非ヘルペス性急性辺縁系脳炎(ALE)がある。これは、急性辺縁系脳炎であって、MRIで両側海馬や扁桃体など辺縁系に異常所見が認められ、髄液で軽度の細胞増多と蛋白増加を認め、ELISA, PCRでHSV-1, HSV-2が陰性であり、また悪性腫瘍の合併が否定され、比較的予後の良いとされる一群である。つまり、画像の有無が診断にかなりのウェイトを占めている。

2) 著者らの非傍腫瘍性—非ヘルペス性急性可逆性辺縁系脳炎 ARLE-MR (N)

楠原と庄司のALEに類似の臨床症状、臨床経過を示す脳炎と考えられる症例のうち、MRI画像に所見のないか乏しい一群があることを報告した³⁾。

楠原と庄司のALEとこれらARLEとを種々な面から比較検討した結果、MRI画像所見の有無を除くと、発症年齢に多少の差こそあれ、両者を完全に区別するのは困難であった。

両者の発症年齢を比較すると、ALE-MR (P)の男性例では30代と60代に2峰性のピークをなしているが、女性例では20~30代に1峰性のピークを呈する。一方、ARLE-MR (N)では、女性で20代に1峰性のピークを呈する。このことから、ALE-MR (P)の男性例の中には異種の疾患が混在する可能性があると考えた。

以上のことより、ALE-MR (P)とARLE-MR

(N)を考えると、殊に若年例に限ってはMRI画像に多少の程度の差こそあれ、両疾患を区別することにはそれほど意味がなく、それよりも両者に同一の病態を探ることの方が大切であると推論した。

3) 過去の報告例：飯塚らの急性瀰漫性リンパ球性髄膜脳炎 ADLME

ALE-MR (P)もARLE-MR (N)も最近になって注目されるようになってきたとはいえ、当然昔から存在したはずである。そう考えた著者らは過去の文献を調べ直した。

1964年、飯塚ら⁴⁾⁵⁾によって最初に報告された急性瀰漫性リンパ球性髄膜脳炎acute diffuse lymphocytic meningoencephalitis (ADLME)が臨床症状および病変分布において、ALE-MR (P)やARLE-MR (N)に類似することを確認した。

ADLMEは1960年代から80年代にかけて主に精神科領域から報告された疾患である。1980年代に報告された⁶⁾⁷⁾ADMLEは42例に上り、そのうち26例が女性であった。平均発症年齢は男性で30歳、女性で25歳であった。発熱、頭痛、下痢等の感冒様前駆症状で始まり、その後、精神運動興奮、全身痙攣、統合失調様症状、緊張症、不安、不眠、多動、支離滅裂思考、健忘、失見当識、妄想、発汗、多弁、錯乱、無気力、意識変容、易怒性、奇異行動、泣き、わめき、オピストトヌスを呈し、極期には痙攣重積発作、呼吸促迫、高熱、昏睡、失禁、ヒステリー様発作、幻視、譫妄、カテレプシー、無言無動、強迫笑い、ミオクローヌス発作等を起こした。また、ADMLEの死亡率は高く、当時48%にも達した。13例の剖検報告がある。その病変分布は側頭葉、海馬、島回が12例、前頭葉が8例、視床下部2例、

視床1例であった。脳幹病変は1例も記載されていない。すなわち、ADMLEは辺縁系脳炎であることが病理的にも示されていたのである。

3. 共通の病態は存在するのか？ 病因はなにか？

1) 新たな病因の探求

我々はARLE-MR (N)の原因は不明であるが、発症メカニズムに迫るバイオロジカルマーカーの発見が極めて重要であると考えた。Rasmussen脳炎の考え方に倣って、ARLE-MR (N)にも何らかの自己免疫機序が関与しているだろうとの仮説を立てて検討した。その結果、自験5例のARLE-MR (N)の髄液と血清において抗グルタメイト受容体 ϵ 2抗体 (AGRE2)が陽性であり、それが経過とともに推移し回復期にはIgMクラスのAGRE2が消失する事実を確認した⁷⁾。

これにより、ARLE-MR (N)のあるものでは、発症のメカニズムにおいて自己抗体が介在する可能性があることが示された。従来、自己抗体によって引き起こされる辺縁系脳炎は傍腫瘍性辺縁系脳炎が知られているが、ここに傍腫瘍性症候群や全身の主要な自己免疫性疾患に付随せずに引き起こされる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) という新たな概念を提唱した。

2) 新たな病因論の展開

AMED-ARLEとは、ARLE-MR (N)において新たに発見された知見から生じた概念である。AGRE2陽性の報告は今のところ、主にARLE-MR (N)例において指摘されている。ところが、最近になって、岐阜大のALE-MR (P)例においても同様に本抗体が髄液中に存在することを指摘されている (林, 犬塚: 私信)。

AMED-ARLEはARLE-MR (N)から抽出されてきた概念であるが、ここきて、MRI画像所見の有無に関わらずALE-MR (P)とARLE-MR (N)との両方からAGRE2陽性の報告がなされるに至り、AMED-ARLEとはALE-MR (P)とARLE-MR (N)の一部をクロスオーバーさせる概念の発見ではないかと期待している。

AGRE2という架け橋によって、ALE-MR (P)のあるものとARLE-MR (N)のあるものが同一の病態を持った一群である可能性が出てきた。それがAMED-ARLEである。

ま と め

楠原と庄司の報告した非ヘルペス性急性辺縁系脳

炎ALE-MR (P)と我々の報告した非ヘルペス性急性可逆性辺縁系脳炎ARLE-MR (N)とは画像所見が異なること以外、臨床的にはまったく区別できなかった。ALE-MR (P)の中には特に高齢発症群があって、そこには傍腫瘍性辺縁系脳炎 (PNLE)の混入が推測される。ARLE-MR (N)は過去に報告された飯塚脳炎 (ADLME)に近い存在と考えられる。

我々は、ARLE-MR (N)の患者血清および髄液中に抗グルタメイト受容体 ϵ 2抗体 (AGRE2)を高率に認められることを発見した。また、髄液中のAGRE2においては、病状の経過とともにIgMクラスが消失することを確認した。

最近、林と犬塚らによって、ALE-MR (P)例においてもAGRE2が陽性であったと報告された。

AGRE2という自己抗体を通じて、楠原と庄司の報告したALE-MR (P)と我々の報告したARLE-MR (N)とは一部でオーバーラップする。

このような自己抗体が介在する辺縁系脳炎 (脳症) を autoantibody-mediated acute reversible limbic encephalitis (AMED-ARLE) と呼ぶことを提案した (図)。

今後は疫学調査、原因の解明と治療法の確立が急務である。

文 献

- 湯浅龍彦: 辺縁系脳炎の新しい枠組み. 神経内科 59:1—4, 2003.
- 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 34:1083—1088, 1994.
- 湯浅龍彦, 根本英明, 木村暁夫: 精神症状で発症, 比較的若年女性を冒し画像所見に乏しい急性可逆性辺縁系脳炎—4症例の報告と考察. 神経内科 59:45—50, 2003.
- 飯塚礼二, 小林義康: 急性瀰漫性リンパ球髄膜脳炎および脳症の病理. 神経進歩 8:417—426, 1964.
- 飯塚礼二: 非定型脳炎の臨床, 病理学的概念—特に急性経過をとるものについて. 脳神経 19:143—154, 1967.
- 石井 毅, 坂本皓哉, 森松善雄, ほか: いわゆる急性致死性緊張病を思わせる臨床症状を示し, 脳病理で脳腫脹, 急性リンパ球髄膜脳炎の見られた例. 精神医学 14:1043—1047, 1972.
- 根本英明, 田丸ひろみ, 木村暁夫, ほか: 抗 Glutamate Re2抗体を認めた非ヘルペス性急性可逆性辺縁系脳炎の3例 (会). 臨床神経 44:1124, 2004.



急性中枢神経疾患と病原ウイルス診断

福島県立医科大学医学部 小児科学講師 細矢光亮

はじめに

ウイルス感染が直接の原因となる中枢神経疾患には髄膜炎と脳炎がある。また、ウイルス感染が関連して発症する中枢神経疾患には脳症がある。これらの病態にかかわるウイルスとしては、単純ヘルペスウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス、EBウイルス、サイトメガロウイルス、ヒトヘルペスウイルス6型、アデノウイルス、エンテロウイルス、麻疹ウイルス、風疹ウイルス、ムンプスウイルス、インフルエンザウイルス、日本脳炎ウイルス、リンパ球性脈絡膜炎ウイルスなどがある。ウイルスにより起こしやすい病態が異なり、また、ウイルスの流行に季節性があるため、病態と発症時期から原因ウイルスの推定がある程度可能である。本稿では、ウイルス感染症の一般的な診断方法と分子生物学的な手法を用いた診断方法を述べ、それぞれの病態の病原診断に応用した成績を紹介した。

I. ウイルス感染症の診断方法

1. ウイルス分離

ウイルスの分離方法には、組織培養法、鶏卵培養法、小動物（マウス）を用いた分離法などがある。組織培養には、HeLa細胞、Hep2細胞、Vero細胞、RD細胞、MDCK細胞などの継代細胞を用いる。これらの細胞により、コクサッキーウイルスA群以外のエンテロウイルス、単純ヘルペスウイルス、アデノウイルス、インフルエンザウイルス、パラインフルエンザウイルス、ムンプスウイルス、RSウイルスなどの分離が可能である。麻疹ウイルスの野生株を分離するには、B95a細胞やVero/hSLAM細胞

等の特殊な細胞が必要である。水痘・帯状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルス、ライノウイルスは、ヒト胎児由来の細胞により分離されるが、このような細胞は現在ほとんど使用されていない。発育鶏卵は、インフルエンザウイルスや単純ヘルペスウイルスの分離に用いられる。しかし、これらのウイルスは培養細胞で分離できるため、使われる頻度は減少している。乳のみマウスはコクサッキーウイルスA群や日本脳炎ウイルスの分離に用いられる。動物保護の観点から、ウイルス分離にマウスを用いることも少なくなってきた。

分離されるウイルスは、分離方法や用いる細胞の種類により決定されるので、目的とするウイルスを明らかにしておくことが大切である。

2. 血清学的診断

特異的IgM抗体の検出か、ペア血清における特異抗体の有意な上昇によって感染が証明される。抗体検出法にはELISA法、NT法、HI法、CF法などがあり、目的とする感染症の種類に合わせて選択する。臨床症状や周囲における流行状況から病原体が推定できる場合にはその確認に適している。しかし、原因が推定できない場合やエンテロウイルスのように多数の血清型が存在する場合には有用とは言えない。

3. 抗原検出法

インフルエンザウイルス、RSウイルス、アデノウイルス、ロタウイルスなどに対する抗原検出キットが数多く販売されている。現在市販されているものの多くは免疫クロマトグラフィー法を反応原理としており、検出感度・特異度ともに優れている。したがって、一般臨床において病原診断に使用するには問題ない。しかし、中枢神経感染症の病原診断に

おいては、咽頭拭い液などにウイルス抗原が証明された場合でも、ウイルス分離法や血清診断などで当該ウイルスの感染を確認することが望ましい。

4. PCR 法

PCR法は目的とする遺伝子を増幅して検出する方法で、検出感度も優れており、ウイルス感染症の診断に広く応用されている。ヘルペス脳炎の場合、組織培養によるウイルス分離法では髄液中にウイルスを検出するのは困難である。このため、確定診断は脳生検材料に単純ヘルペスウイルスを証明することによって行われていた。PCR法の検出感度は高く、ウイルスが分離されない髄液においてもヘルペスウイルス遺伝子の検出が可能になった。現在、PCR法がヘルペス脳炎診断のスタンダードである。

エンテロウイルスには60種類以上の血清型が存在するため、それぞれの血清型に対するプライマーを作ることは困難であった。しかし、エンテロウイルス属に共通する遺伝子配列にプライマーを設定することにより、エンテロウイルスを広く検出できるようになった¹⁾。PCR法は、組織培養法では分離の困難なコクサッキーウイルスA群の検出には特に有効である²⁾。エンテロウイルスによる髄膜炎は、新生児期の感染を除き比較的軽症であり、後遺症を残すこともまれである。したがって、エンテロウイルス髄膜炎を積極的に診断することは、過剰な医療行為を削減するうえからも重要である。近年、PCR法により増幅したウイルス遺伝子の塩基配列を決定し、遺伝子系統解析によりエンテロウイルスの遺伝子型(血清型)の同定ができるようになった³⁾。さらにこの方法は、分子疫学的解析への応用が可能である。このように、PCR法はウイルスの検出・同定法として優れているが、あくまでも遺伝子の一部を増幅するものであり、遺伝子情報のすべてを得ることができるものではないので、ウイルス分離を併用してウイルスを保存することが望ましい。

II. 中枢神経疾患における病原ウイルス診断

1. ウイルス性髄膜炎

無菌性髄膜炎は、髄膜刺激徴候があり、髄液中に単核球優位の細胞増多を認め、病原細菌が検出され

ない病態である。その多くはウイルス感染症と考えられているが、通常のウイルス分離法による病原ウイルスの検出は満足いくものではない。1991～1994年にかけては、全国的にも髄膜炎の大きな流行はなかった期間である。この期間に福島県内において無菌性髄膜炎45例より髄液検体を採取し、組織培養法でウイルス分離を行ったところ、分離されたのはエンテロウイルスが3株のみであった。中枢神経系に親和性があると考えられるエンテロウイルス、ムンプスウイルス、麻疹ウイルス、単純ヘルペスウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルス、EBウイルス、ヒトヘルペスウイルス6型に対するPCR法を確立し、無菌性髄膜炎の病原診断を行った⁴⁾。その結果、エンテロウイルスを25検体に、ムンプスウイルスを14検体に、水痘帯状疱疹ウイルスとサイトメガロウイルスをそれぞれ1検体に検出した(図1)。すなわち、45検体中41検体、91.1%にウイルス遺伝子を検出した。検出時期をみると、ムンプスウイルスは年間を通して検出されるのに対し、エンテロウイルスは6～12月に集中した。1997年6～12月にかけて、福島県南部においてエコーウイルス30型による髄膜炎の流行があった。126名より髄液検体を採取し、組織培養法により66検体、52.4%よりエコーウイルス30型を分離した。先ほどと同様にPCR法を行うと、エンテロウイルスを118検体に、ムンプスウイルスを2検体に検出した(図2)。すなわち、126検体中120検体、95.2%にウイルス遺伝子を検出した⁵⁾。

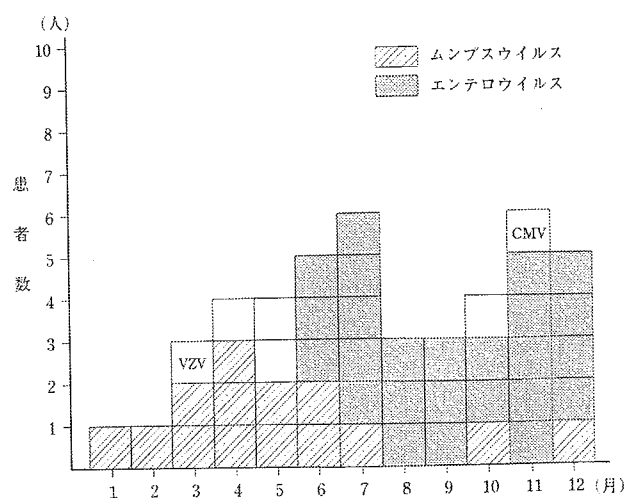


図1 無菌性髄膜炎患者髄液からのウイルス遺伝子の検出(1991～1994年、非流行期)