

200730013A (1/2)

厚生労働科学研究研究費補助金

こころの健康科学研究事業

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

平成19年度 総括・分担研究報告書

(1/2冊)

主任研究者 高橋幸利

平成20 (2008) 年 3月

目 次 (1/2冊)

I. 総括研究報告

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

高橋 幸利	-----	1
(資料1) 「急性辺縁系脳炎等の自己免疫介在性脳炎・脳症に関する 多施設共同研究」実施計画書	-----	15
(資料2) 「急性辺縁系脳炎等の自己免疫介在性脳炎・脳症」 の診断スキーム	-----	24

II. 分担研究報告

1. 鳥取県における辺縁系脳炎・脳症の前向き疫学調査		
中島 健二	-----	29
2. 小児の急性脳炎・脳症の現状		
森島 恒雄	-----	31
3. 成人非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の臨床症状と抗GluR ϵ 2抗体の関連		
高橋 幸利	-----	34
4. 奇形腫を伴う傍腫瘍性辺縁系脳炎の臨床的検討		
熊本 俊秀	-----	41
5. 若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎の病態		
亀井 聡	-----	45
6. 抗GluR ϵ 2抗体と抗Aqp4抗体と抗NAE抗体が陽性で、 IFN- β 1bが著効した女性例		
湯浅 龍彦	-----	49
7. 非ヘルペス性辺縁系脳炎における抗VGKC抗体に関する研究		
有村 公良	-----	52
8. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎における髄液サイトカイン解析		
古川 漸	-----	54
9. 傍腫瘍性神経症候群における血清サイトカインの検討		
田中 恵子	-----	57
10. 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		
中嶋 秀人	-----	59
11. HHV-6脳炎・脳症の発症メカニズム解析		
吉川 哲史	-----	63

12. グルタミン酸受容体自己免疫の基礎的検討 森 寿	-----66
13. CNSループス患者における新規抗神経抗体の検出と認識抗原の同定 犬塚 貴	-----68
14. 急性辺縁系脳炎・脳症が疑われた剖検例の海馬の免疫組織学的検討と、 患者髄液中での抗GluR δ 2抗体の検討 岡本 幸市	-----70
15. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の剖検例の病理学的検討 栗山 勝	-----73
16. 脳炎、脳症に対する新しいMRI撮像方法による画像解析の試み 梶 龍兒	-----75
17. 単純ヘルペス脳炎における型特異蛍光ELISA法による解析と 急性辺縁系脳症例 庄司 紘史	-----77
18. 無菌性髄膜炎より分離したエコーウイルス30型の遺伝子系統解析 細矢 光亮	-----81
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----83

目 次 (2/2冊)

IV. 研究成果の刊行物・別刷

I 総括研究報告

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

主任研究者 高橋 幸利

独立行政法人国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター臨床研究部長

研究要旨

脳炎症状で発病する急性脳炎・脳症には複数の病態が存在し、個々の病態の正確な解明、鑑別診断法の確立、病態ごとの固有の治療法の開発が望まれている。

【疫学】小児の急性脳炎・脳症の後方視的調査では、その原因はインフルエンザウイルス（25%）、HHV-6, 7（11%）、 ρ ウイルス（4%）の順で、原因不明が27.6%を占めた。

【病理】非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症（non-herpetic acute limbic encephalitis, NHALE）の海馬病変は、虚血病変における残存神経細胞の形態や抗GluR2抗体に対する染色性とは異なる特徴を示した。

【抗GluR2抗体】成人NHALEでは、血清抗GluR2抗体が急性期～慢性期に約55%の症例で陽性であった。髄液抗GluR2抗体は急性期（51.8%）、回復期（41.4%）、慢性期（28.6%）と、徐々に陽性率が低下し、全例N末エピトープを含んでいた。抗GluR2抗体陽性NHALEの74.5%は15-34歳が占め、抗GluR2抗体は主として若年成人の脳炎に関与していた。初発神経症状は、抗GluR2抗体陽性NHALEでは精神症状が主体で、抗GluR2抗体陰性NHALEに比べてけいれんが有意に少なかった。抗GluR2抗体陽性NHALEでは陰性NHALEに比べて、急性期症状のけいれん・けいれん重積の出現が遅く、髄液細胞数が多かった。

【若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎（AJFNHE）】

AJFNHE12例中8例で抗GluR2抗体が陽性で、14例中4例で卵巣腫瘍との関連を確認した。その一部はDalmauらの報告する卵巣奇形腫に合併する抗NMDA型GluR複合体抗体脳炎に包含された。

【抗VGKC抗体】非ヘルペス性辺縁系脳炎・脳症（NHLE）の20%で抗VGKC抗体が高値を呈し、抗VGKC抗体陽性NHLE症例は平均54.8±12.2歳で発病、亜急性の記憶障害・見当識障害、胸腺腫合併、ステロイド反応性などを特徴とした。

【サイトカイン】傍感染性のNHALEの髄液では、IL-6とIL-10が上昇、IFN- γ が正常であり、炎症の原因はウイルスが主役ではないことを示唆した。傍腫瘍性神経症候群（PNS）のHu-PNS（脳炎症状主体）ではFGF basicが上昇していた。

【新たな脳炎関連自己抗原・抗体】ヒト脳由来cDNAを組み込んだT7ファージライブラリーを用いて、T7 phage biopanningを行い、NOLC1（Nucleolar and coiled-body phosphoprotein 1）が脳炎患者血清と反応する抗原のひとつとなっていることが分かった。

【診断スキームの作成】急性辺縁系脳炎等の自己免疫介在性脳炎・脳症の診断治療を迅速に進め、病態研究を加速するために、「急性辺縁系脳炎等の自己免疫介在性脳炎・脳症」の診断スキームを作成した。このスキームはホームページに掲載され（<http://www.hosp.go.jp/~szec2/06/06-1-2.htm>）、幅広く臨床医がアクセスできるようにした。

これらの研究結果は、学問的に検討過程にあり即臨床応用できる段階ではないことに、ご注意願いたい。

分担研究者：

- 森 寿、富山大学大学院医学系研究科分子神経科学、教授
- 湯浅 龍彦、国立精神神経センター国府台病院、神経内科、部長
- 森島 恒雄、岡山大学大学院医歯学総合研究科病態機構学 小児医科学、教授
- 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
- 岡本 幸市、群馬大学医学部神経内科学講座、神経内科学、神経病理学、教授
- 梶 龍兒、徳島大学医学部付属病院高次脳神経診療部、教授
- 熊本 俊秀、大分大学医学部脳・神経機能統御講座（内科学第三）、教授
- 栗山 勝、福井大学第2内科（神経内科）、教授
- 庄司 紘史、国際医療福祉大学リハビリテーション学部、教授
- 田中 恵子、国立病院機構西新潟中央病院

統括診療部・神経部長

- 中島 健二、鳥取大学教授医学部附属脳幹性疾患研究施設脳神経内科部門、教授
- 古川 漸、山口大学医学部生殖・発達・感染医学講座、小児科学、アレルギー学、教授
- 細矢 光亮、福島県立医科大学医学部小児科、教授

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、准教授
- 吉川 哲史、藤田保健衛生大学医学部小児科、准教授
- 中嶋 秀人、清恵会病院内科 部長（大阪医科大学第一内科）
- 有村 公良、鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経病学・老年病学 准教授

A. 研究目的

急性脳炎・脳症の病態には、①ウイルス直接侵襲（1次性）脳炎、②感染後であってもウイルスが中枢神経系で見つからない傍感染性脳炎・脳症、③傍腫瘍性脳炎・脳症、④全身性膠原病合併脳炎・脳症、⑤その他・分類不能があると思われる（表1）。“ウイルス性脳炎”の多くは感染後の免疫的機序による傍感染性と推定されている。

表1. 急性（亜急性）脳炎・脳症の病態分類（案）

- | |
|------------------|
| ①ウイルス直接侵襲（1次性）脳炎 |
| ②傍感染性脳炎・脳症 |
| ③傍腫瘍性脳炎・脳症 |
| ④全身性膠原病合併脳炎・脳症 |
| ⑤その他・分類不能 |

傍腫瘍症候群で報告のある抗Yo抗体、抗Hu抗体、抗Ri抗体、抗Ma-2抗体、抗CRMP-5抗体、抗VGKC抗体、抗amphiphysin抗体、さらには橋本脳症で見つかった α -enolase蛋白のN末に対する抗体（抗NAE抗体）など神経自己免疫に関係

しうる種々の自己抗体が、現在測定可能になっている。一方、我々は中枢神経系で重要な役割を担っているグルタミン酸受容体（GluR） $\epsilon 2$ に対する自己抗体を測定する高感度システムを開発した。またラット脳を用いて施行した免疫組織化学的分析による未知の抗原に対する自己抗体の解析も行なわれる様になっている。これらの自己抗体検査の陽性所見から、自己免疫が介在しているのではないかと思われる急性脳炎・脳症の報告が増加してきている。

我々は、図1に示すような戦略の下、GluR $\epsilon 2$ に対する自己抗体を代表とする各種神経自己抗体と、サイトカイン、ウイルス因子、宿主因子等について研究を進め、自己免疫介在脳炎の診断法の確立、免疫学的な観点からの新たな脳炎治療法の確立につなげることは、大きな意義があると考えている。①ウイルス直接侵襲に分類される単純ヘルペス脳炎等では抗ウイルス剤による治療法があるが、多くの脳炎・脳症は対症療法的に治療されているのが現状で、病態に応じた治療法の確立が望まれている。

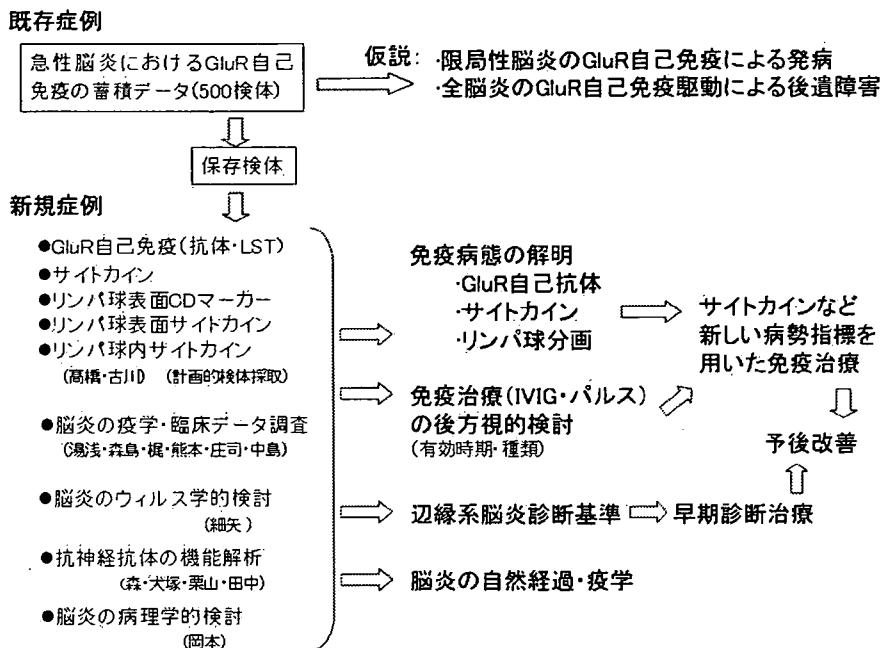


図1. 研究戦略

B. 研究方法

3年目にあたる今年度は、表2に示すような研究内容計画を策定し、本格的な研究活動を行った。①～⑤(表1)の病態により急性脳炎症状を呈する症例を、当研究班で作成した多施設共同研究のための症例登録基準(資料1, 15ページ)に合わせて幅広く集積し、各種ウイルス検索、臨床データ解析、神経画像評価に加えて、血清・髄液の自己抗体(抗GluR α 2抗体、抗GluR β 2抗体、抗VGKC抗体、抗Yo抗体、抗Hu抗体、抗Ri抗体、抗CV2(CRMP-5)抗体、抗Ma-2抗体、抗amphiphysin抗体、抗NAE抗体など)の測定、サイトカイン(IL-4, IFN γ , TNF α 等)・ケモカイン等を経時的に測定し、多施設共同研究により自己免疫病態を検討する。その中で、自己免疫介在脳炎の診断基準、治療マニュアルを作成、免疫学的治療の有効性の検討を行う。さらに、抗神経抗体の機能解析、血液脳関門・血管内皮細胞の病態、脳炎の宿主因子(調節性T細胞、HLAなど)、脳炎症例の脳組織病理等も検討する。

1. 急性辺縁系脳炎・脳症の多施設共同研究

分担研究者・研究協力者の施設を中心に前方視的に多数例の登録を行い、急性辺縁系脳炎症例を中心に臨床症状・自己抗体などを検討し、自己免疫病態の解明、辺縁系脳炎の診断基準・早期治療マニュアルを作成することを目標としている(分担: 班員・研究協力者全員)。

自己抗体等の測定は表3に示すような施設で分担して行う。

2. 疫学研究

急性脳炎症状を呈する症例の日本における発生率、自己免疫介在性脳炎・脳症の頻度、急性脳炎の予後を含めた自然経過を明らかにするために、疫学調査を行う。

成人症例の急性(亜急性)脳炎・脳症の発生率を把握するために、鳥取県の各地域(東部・中部・西部)の11基幹病院神経内科に当研究班にて作成された診断登録基準(資料1)を送付し前方視的に調査を行う。(分担: 中島)。

小児は、後方視的アンケート調査により全国調査を行い、疫学データを集積解析する(分担: 森島)。

表2. 研究内容

1. 急性辺縁系脳炎多施設共同研究

- 急性辺縁系脳炎の自己免疫病態の解明。
- 前方視的に多数例の登録を行い、辺縁系脳炎の診断基準・早期治療マニュアルを作成する。

2. 疫学研究

- 急性脳炎症状を呈する症例の日本における発生率、自己免疫介在性脳炎の頻度を明らかにする。
- 急性脳炎の予後を含めた自然経過を明らかにする。

3. 病理研究

剖検例の組織解析を行い、自己免疫病態を検証する。

4. 基礎研究

- 新しい抗神経自己抗体の検索、自己抗体の作用機序の解明。
- サイトカインなどの役割の解明

3. 病理研究

脳炎の剖検症例で、組織学的に病態を解析する（分担：岡本・栗山）。

4. 新しい抗神経抗体・自己抗原の検索

辺縁系脳炎患者の血清・ラット大脳を用い、二次元免疫ブロッティングを施行した後、抗体が認識する抗原蛋白を高感度ナノLC-MS/MSシステムを用いて分析する（分担：犬塚）。

ヒト脳由来cDNAを組み込んだT7ファージライブラリーを用いて、正常者血清抗体とは反応せず、脳炎患者血清抗体と特異的に反応するクローンの選択を行う（分担：森）。

5. 抗神経自己抗体の測定

① 抗GluR2抗体の検討：

抗GluR2・GluR82抗体はNIH3T3細胞中にて reverse tetracycline-controlled transactivator (rtTA)を用いた遺伝子発現系により合成したGluR2・GluR82の全長蛋白を抗原として、自己抗体の有無を判定する（分担：高橋）。

抗GluR2抗体のエピトープ解析は、GluR2蛋白のN末の細胞外ドメイン（NT1）と、C末の細胞内ドメイン（C1-3）の3箇所をコードするDNAシーケンスを大腸菌発現ベクター

pGEXまたはpMALに組み込み、IPTG誘導により蛋白を合成させ抗原とし、測定する（分担：高橋）。

② 抗Hu, 抗Yo, 抗Ri, 抗Ma-2, 抗CRMP-5, 抗amphiphysin抗体の検討：

融合蛋白を抗原としたELISAで確定診断を行う（分担：田中）。

③ 抗VGKC抗体の検討：

抗VGKC抗体の測定は、家兔脳ホモジネートと¹²⁵I-alpha-dendrotoxinのmixtureに希釈した患者血清を加え、インキュベート後、ヒツジ抗ヒトIgG抗体を加え、免疫沈降をおこなって測定する（分担：有村）。

④ 抗NAE抗体の検討

α-enolase蛋白のN末端部位抗体の測定は、哺乳類細胞で作製・精製したα-enolase蛋白のN末端部位を用いて免疫プロットを行い同定する（分担：栗山）。

6. サイトカイン・ケモカインの役割の検討

凍結保存髄液を用いてinterferon-γ（IFN-γ）、tumor necrosis factor-α（TNF-α）、interleukin-2（IL-2）、IL-4、IL-6、IL-10をcytometric bead arrayで、soluble TNF receptor 1（sTNFR1）をELISA法で測定する。IL

-8, MIP-1 α , RANTES等をELISAキットで測定する(分担:古川、亀井、中嶋秀、高橋)。

傍腫瘍症候群では、Bio-Plex Suspension Array System を用いてIL-1b, IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12(p70), IL-13, IL-15, IL-17, IP-10, Eotaxin, FGF basic, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , MCP-1 (MCAF), MIP-1a, MIP1-b, PDGF-bb, Rantes, TNF- a, VEGFの各サイトカイン濃度を検討する。測定は、Human Cytokine 27-plex Premixed Kit のサイトカインスタンダードを、0.20, 0.78, 3.13, 12.5, 50, 200, 800, 3200 pg/ml の8濃度について標準曲線を作成し、サンプルの蛍光値を外挿して計算する(分担:田中)。

7. ウィルスに関する検討

中枢神経系へのウィルス直接侵襲の有無について、PCR法を用いて検討する(分担:細矢・吉川)。

8. 単純ヘルペスウィルス型特異抗体測定法の開発

単純ヘルペスウィルス型特異抗体(蛍光ELISA法)は以下の手順で測定する。抗原はHSV-1, 2型構造糖蛋白gG (ABI社)を用い、二次抗

体はビオチン標識抗ヒトIgM (SB社)、ビオチン標識抗ヒトIgG (CMN社)を用いる(分担:庄司)。

9. BBB機能(血清MMP-9・TIMP-1)の検討

急性期の血清MMP-9およびTIMP-1値をELISA法(Amersham Biosciences社)で測定する(分担:古川、吉川)。

(倫理面への配慮)

①組換えDNA実験について:マウスDNAを組み込んだ細胞を用いており機関承認実験に該当し、静岡てんかん・神経医療センターのP2レベル実験室にて、機関承認を経て行なっている。

②臨床研究倫理指針について:本研究は、厚生労働省の臨床研究倫理指針(平成15年7月)に従い、静岡てんかん・神経医療センター院長の許可の下、被験者の人権に十分に留意しながら、書面による説明同意を得た上で自己抗体測定を行っている。

③「急性辺縁系脳炎等の自己免疫介在性脳炎・脳症に関する多施設共同研究」は、倫理委員会の承認の方法にて行っている。

表3. 研究班における自己免疫病態解析の分担

検査項目	分担施設
抗GluRe2・GluR δ 2抗体	静岡てんかん・神経医療センター
傍腫瘍症候群関連自己抗体 抗Yo抗体、抗Hu抗体、抗Ri抗体、抗Ma-2抗体、抗CRMP-5抗体、抗amphiphysin抗体、等	新潟大学脳研究所神経内科
抗VGKC抗体	鹿児島大学神経病学
抗NAE抗体	福井大学第2内科
サイトカイン(IL-6、IFN γ 、等)	山口大学医学部小児科学 静岡てんかん・神経医療センター
サイトカインなどのRNA遺伝子発現	静岡てんかん・神経医療センター
ウィルス検出	藤田保健衛生大学小児科 福島県立医科大学小児科
HLA	静岡てんかん・神経医療センター

C. 研究結果

1. 急性辺縁系脳炎多施設共同研究の経過

研究班結成以来、数回の会議を経てプロトコール等を策定し、2006年7月31日に主任研究者施設（静岡てんかん・神経医療センター）において倫理委員会の承認を得て、共同研究を開始した。その後多くの分担研究者施設でも倫理委員会の承認を得て、開始後14か月間（2006年8月-2007年9月）で200症例を登録できた（表4）。今後これらの登録症例の、自己抗体等の検査を行い、臨床経過とともに検討し、急性辺縁系脳炎の中の自己免疫介在性のものについて、診断基準・早期治療マニュアルを作成する予定である（担当：湯浅・庄司・熊本・岡本・田中・犬塚・高橋）。

表4. 多施設共同研究の症例収集状況

急性脳炎・脳症	142
亜急性脳炎	14
傍腫瘍性辺縁系脳炎	12
再発性脳炎	9
膠原病	6
橋本脳症	5
ADEM	3
脊髄炎	2
インフルエンザ脳症	2

2. 「急性辺縁系脳炎等の自己免疫介在性脳炎・脳症」の診断スキームの作成

今年度は自己免疫介在性急性辺縁系脳炎について、診断基準・早期治療マニュアルを作成するまでに至らなかった。最終年度でもあるので、急性辺縁系脳炎等の自己免疫介在性脳炎・脳症の診断治療を迅速に進め、病態研究を加速するために、「急性辺縁系脳炎等の自己免疫介在性脳炎・脳症」の診断スキームを作成した（資料2, 24ページ）。この診断スキームでは、自己免疫介在性脳炎・脳症の正確な診断法、より良い治療法を早期に確立するために、現時点で必要かつ可能と思われる検査について記載し、これまでの知見・文献などを整理してある。このスキームは、ホームページ (<http://www.hosp.go.jp/~szec2/06/06-1-2.htm>)

[p://www.hosp.go.jp/~szec2/06/06-1-2.htm](http://www.hosp.go.jp/~szec2/06/06-1-2.htm)) に掲載され、幅広く臨床医がアクセスできるようにした。急性脳炎・脳症で自己免疫機序を検討するための一助となれば幸いである。

3. 急性脳炎・脳症の疫学調査

正確な罹患率を把握するには前向き調査が必要である。そこで、我々は鳥取県内の基幹病院に当研究班において作製された『急性辺縁系脳炎症例登録基準』を配布し前向き調査の体制を整え疫学研究を開始した。平成19年1月から8月までの間に、傍感染性辺縁系脳炎・脳症1例、全身性膠原病合併脳炎・脳症2例（橋本病1例、SLE1例）の3例の辺縁系脳炎・脳症症例が登録された。辺縁系脳炎・脳症の罹患率を明らかにするためには、引き続き前向き調査を行う必要がある（中島）。

小児における後方視的疫学調査は、調査期間：2005年1月～12月および2006年1月～10月の急性脳炎・脳症を対象とし、2848施設にアンケートを送付し、1339施設より回収し、354施設の1085症例を集積した。小児急性脳炎・脳症の原因はインフルエンザ（25%）、HHV-6,7（11%）、ロタウイルス（4%）、マイコプラズマ（3%）、ムンプス（3%）の順で、原因不明が27.6%を占めた（森島）。

4. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症の臨床症状と抗GluRε2抗体の関連の検討

成人非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症（non-herpetic acute limbic encephalitis, NHALE）における抗GluRε2抗体の役割を検討する目的で、抗GluRε2抗体陽性NHALE（陽性群53例）と抗GluRε2抗体陰性NHALE（陰性群16例）の臨床症状・検査所見・予後を比較した。

発病年齢は陽性群が陰性群より若年でMann-Whitney's U test, $p=0.01$ ）、陽性群の74.5%は15-34歳であった。陽性群の初発神経症状は精神症状（言動の異常）が最も多く、陰性群ではけいれんが多かった。急性期のけいれん・けいれん重積は陽性群で出現が遅かった（Mann-Whitney's U test, $p=0.007$ ）。髄

液細胞数は陽性群で高値であったが (Mann-W hitney' s U test, $p=0.02$)、髄液蛋白・Ig Gには差がなく、拡散強調画像MRIでの陽性所見は陰性群でやや高率であった。予後については両群とも記憶の面での障害が強かった (高橋)。

5. 奇形腫を伴う傍腫瘍性辺縁系脳炎の臨床的検討

自験例を含むこれまで報告された奇形腫に伴った傍腫瘍性辺縁系脳炎31例について臨床的検討を行った。本症は、若年女性に好発し、精神症状、意識障害、痙攣、不随意運動、自律神経症状および中枢性低換気など比較的類似の症状を呈し、血液や髄液のEFA6A、NMDAR、またはGluRの各抗体が陽性で、免疫療法や腫瘍摘出が極めて有効であることが示された (熊本)。

6. 若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎の病態の検討

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) と診断した14症例における抗GluR抗体の検出と卵巣腫瘍の有無を検討した。12例中8例で抗GluR ϵ 2抗体が陽性で、11例中7例で抗GluR δ 2抗体が陽性であった。14例中4例で、卵巣腫瘍との関連を確認することができ、脳炎の発症から卵巣腫瘍の診断までの期間は、脳炎発症1年前から発症後10年6ヵ月の間に分布した。脳炎発症1年前に卵巣腫瘍が発見された例では、腫瘍核出術が行われていた。4例中1例で組織型が確認され、成熟奇形腫であった。これらの4症例における髄液の抗GluR ϵ 2抗体は4例中3例で陽性で、 δ 2抗体は4例中2例で陽性であった。これまでにAJFNHEと診断された症例の一部が、Dalmauらの報告した卵巣奇形腫に合併する抗NMDA型GluR複合体抗体関連脳炎に含まれる可能性があると考えられた (亀井)。

7. 抗GluR ϵ 2抗体と抗Aqp4抗体と抗NAE抗体が陽性で、IFN- β 1bが著効した女性例の検討

多発性硬化症の亜系として注目されてい

るNMO (Neuromyelitis optica) において認められるとさせる抗Aqp4 (アクアポリン4) 抗体と、橋本脳症で高率に認められるとされる抗NAE (α エノラーゼN末端) 抗体と、抗GluR抗体の3抗体が陽性と認められた女性例を経験した。各抗体それぞれがお互いにどのように関与しているかは今後の研究を待たなければならぬが、現在、この症例における各抗体のエピトープを検索中である (湯浅)。

8. 非ヘルペス性辺縁系脳炎における抗VGKC抗体に関する研究

抗VGKC抗体陽性の非ヘルペス性辺縁系脳炎 (VGKCAb+NHLE) の発症頻度、臨床像について解析した。NHLE 60例中、12例で抗VGKC抗体400pM を超える強陽性を呈した。強陽性群は、壮年期発症で、亜急性の経過を呈していた。髄液所見は、massiveな炎症像を呈さず、低ナトリウム血症については、8例で認めたが、臨床的にSIADHと判断された。症状および抗体価は、パルス療法・ステロイド漸減療法によく反応した。また、特筆すべき点として2例で再発・再燃が認められた。以上の特徴から、VGKCAb+NHLEは、他のNHLEから独立した疾患であると考えられた (有村)。

9. 髄液中の抗GluR δ 2抗体の検討

マウスのGluR δ 2タンパク質を用いて、8例の患者 (オプソクローヌス1例、脳炎5例、ALS 2例) 髄液の抗ヒトGluR δ 2抗体を検討した。GluR δ 2タンパク質を特異的に認識する抗体はみられなかった (岡本)。

10. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎における髄液サイトカイン解析

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHALE) 12例と疾患コントロール群として単純ヘルペス脳炎 (HSE) 13例の髄液を用いた。NHALE群のIL-6、IL-10およびHSE群のIL-6、IL-10、IFN- γ 、sTNFR1値は、非感染性非炎症性神経疾患 (コントロール群) に比して有意に高値であった。NHALE群とHSE群の比較では、IFN- γ 、sTNFR1値が後者で有意に高値であった (IFN- γ : $p = 0.014$; sTNFR1: $p = 0.011$)。IL-6、IL-10値は

両群間で有意差を認めなかった。TNF- α 、IL-2、IL-4値は両群とも有意な上昇を認めなかった。よって、両者とも炎症性サイトカインであるIL-6と抗炎症性サイトカインであるIL-10の有意な上昇を認め、中枢神経系内での炎症の存在を示唆した。NHLEでIFN- γ が上昇しないことはウイルス主体の病態でないことが示唆された。NHLE群で髄液sTNFR1値の上昇を認めなかったことは組織破壊が顕著でないことを示唆し、HSE群に比し予後が良好なこととの関連が考えられた（古川）。

11. 傍腫瘍性神経症候群における血清サイトカインの検討

傍腫瘍性神経症候群（paraneoplastic neurological syndrome: PNS）では、抗Hu抗体陽性PNS（Hu-PNS）19例、抗Yo抗体陽性PNS（Yo-PNS）10例を対象とし、癌のみで神経症状なし（Ca only）7例の血清を疾病対照として用いた。

BioPlexで測定したサイトカインのうち、Hu-PNSで増加しCa onlyとの間で優位差を認めたものはFGF basicのみであり、Yo-PNSで増加しCa onlyとの間で優位差を認めたものはIL-5であった。また、Hu-PNSで増加しYo-PNSとの比較で優位差が見られたものはFGF basicおよびPDGF-bbであった。このほか統計学的に優位差は得られなかったものの、Hu-PNS群でCa-onlyに比し増加が見られたものはIL-5、IL-7、IL-9、IL-13、Yo-PNSでCa-onlyに比し増加していたのはIP-10であった（田中）。

12. 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

非ヘルペス性辺縁系脳炎（NHLE）の髄液を用いてIL-8、MIP-1 α 、RANTES、IP-10、MCP-1、sTNF-R1など7つのケモカイン、サイトカインを測定し、ヘルペス脳炎（HSE）、無菌性髄膜炎（AM）、脱髄性疾患・急性散在性脳脊髄炎のケモカイン・サイトカイン値と比較した。NHLE、HSE、AM間では、IL-8とsTNF-R1がNHLEで高値を、MIP-1 α 、RANTESがAMで高くなる傾向が見られたが、ケモカインの上昇パターンに明らかな偏りは認められなかった。また、NHLEの抗GluR抗体陽性群と陰性群との比較では、全てのケモ

カイン、サイトカインで陰性群に比し陽性群で高くなる傾向が認められた。（中嶋秀）。

13. HHV-6脳炎・脳症の発症メカニズム解析

HHV-6脳炎の髄液中ウイルス量、サイトカイン濃度の解析を行った。HHV-6脳炎・脳症19例中5例（26.3%）で髄液中からHHV-6 DNAが検出（2.25-178.5 copies/ml）されたが、コントロール群では陽性例はなかった。髄液中サイトカイン及びMMP-9については、HHV-6脳炎・脳症のCSF中IL-8、IL-6、MMP-9が非HHV-6 FC群と比較して有意に高値を示した。さらにHHV-6脳炎・脳症患児のCSF中IL-8濃度は、HHV-6 FC群より有意に高値を示した。HHV-6脳炎患児髄液では、ウイルスDNAが検出されたとしてもその量は少なく、局所での炎症性サイトカインが病態に重要な役割を演じていることが推測された（吉川）。

14. 急性脳炎の新たな自己抗原スクリーニング系の開発

急性脳炎の新たな自己抗原スクリーニング系の開発を目的に、T7ファージディスプレイ法を用いて、急性脳炎患者血清抗体に反応する抗原分子のスクリーニングを行い、NOLC1蛋白質を同定した。抗NOLC1抗体のELISA法による検出系を構築した（森）。

15. 高感度ナノLC-MS/MSシステムを用いた新規抗神経抗体の検出と認識抗原の同定

CNSループス患者6名と健常者12名の血清中に存在する抗神経抗体を二次元免疫ブロット法により検出した。一人あたりの抗体反応スポット数はCNSループス患者で約6~12個、健常者で約2~38個であった。そのうち健常者血清に反応せずCNSループス患者の血清に反応した抗体反応スポットは9個であった。これらのスポットに対し高感度ナノLC-MS/MSシステムを用い、このうちの6個の抗原蛋白を同定した。質量分析を施行した結果、Stress-70 protein、Rab GDP dissociation inhibitor alpha、Isocitrate dehydrogenase [NAD] subunit alpha、L-lactate dehydrogenase B chain、F-actin-capping protein subunit alpha-2、

Rab GDP dissociation inhibitor betaの計6種類の蛋白と同定した(犬塚)。

16. NMDA型GluR複合体に対する抗体検出系の確立

NMDA型GluR複合体に対する抗体測定系を開発するため、GluRz1N/R-EGFP + GluRe2N/RのNMDA型GluR複合体を発現する細胞を遺伝子組み換えにより構築中である(森)。

17. 剖検例の海馬の免疫組織学的検討

急性辺縁系脳炎・脳症が疑われた4剖検例と虚血による海馬病変のみられた11例の海馬領域を病理組織学的に比較検討した。急性辺縁系脳炎・脳症の海馬病変は、残存神経細胞の形態と抗GluR2抗体に対する染色性からは、単なる虚血によるものとしては説明困難と思われた。(岡本)。

18. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の剖検例の病理学的検討

合併症のために死亡した非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の剖検症例を経験し、病理学的検討を行った。脳病理所見は、臨床症状が極めて重篤である割に所見は軽度であり、扁桃体、海馬、尾状核の一部に軽度～中等度のgliosis、神経細胞の萎縮・変性、脱落を認めたが、リンパ球浸潤などの炎症性変化はごく軽度であった。これは、岡本らの報告症例(平成18年度本班会議報告)の病理所見と類似しており、一つの臨床病理学的一群を形成すると考えられる(栗山)。

19. 脳炎、脳症に対する新しいMRI撮像方法による画像解析の試み

脳炎・脳症の症例において、拡散テンソル画像(DTI)によるADC(apparent diffusion coefficient)およびFA(fractional anisotropy)解析、MRスペクトロスコピー(MRS)を検討した。今回の検討で、DTI・MRSが臨床経過を反映しており、病態の把握、モニタリングに有用である可能性が高いことが分かった(梶)。

20. 単純ヘルペス型特異抗体(蛍光ELISA法)

単純ヘルペス脳炎4例と急性辺縁系脳症(ALE)1例において、蛍光ELISA法でHSV型特異抗体を検討した。ヘルペス脳炎4例中3例で1型と同定され、1例のALE例では、逆に2型に対し有意な上昇をみとめ、HSV-2型の再活性化・再燃が示唆された。HSV型特異抗体(蛍光ELISA法)は、回復期血清でのHSV型別診断および複合感染等の識別に有用と考えられる(庄司)。

21. 無菌性髄膜炎より分離したエコーウイルス30型の遺伝子系統解析

エコーウイルス30型の髄膜炎は数年おきに流行を繰り返している。福島県内で分離されたエコー30型の遺伝子を系統解析し、県内における無菌性髄膜炎の流行と遺伝子変異との関連、および世界の他の地域で流行したウイルスとの関連を検討した。その結果、数年おきの流行には遺伝子的に系統の異なるウイルスの出現が関与し、それらが世界的に伝播していることが示された(細矢)。

D. 考察

【疫学】

2006年度の我々の研究で、日本の成人(16歳以上)における急性脳炎罹患率は、19.0/100万人年(年間2114例)と推計され、2007年度の小児に関する急性脳炎・脳症の疫学研究では22か月間に1085症例報告され、罹患率は~56.4/100万人年と推定した。後方視的研究ではあるが成人・小児合計すると、急性脳炎・脳症は日本では年間3100人が罹患しているものと推定され、高頻度の後遺症発症を考えるとその対策はきわめて重要である。

病態別に見ると、成人では、単純ヘルペス性20.4%、傍感染性24.8%、傍腫瘍性8.2%、膠原病性4.1%、ウィルス性(単純ヘルペス以外)2.0%、その他・分類不能40.8%であった(2006年度研究)。小児ではインフルエンザ(25%)、HHV-6,7(11%)、ロタウイルス(4%)、マイコプラズマ(3%)、ムンプス(3%)の順で、原因不明が27.6%を占めた。成人ではウィルス直接侵襲が証明できる症例は22.4%と少なく、

傍感染性の病態が重要と思われ、小児においてもウイルス直接侵襲が証明できないインフルエンザ脳症、75%の症例では髄液中ウイルスが証明できないHHV6脳炎・脳症などが多かった。よって、ウイルス直接侵襲以外の、免疫などが関与している可能性の強い脳症病態が、急性脳炎・脳症では多いと推測された。

【病理学的検索】

急性辺縁系脳炎・脳症では、神経細胞は減少していなくて、ミクログリアの増勢がみられることが分かっている(2006年度研究)。2007年度の研究で、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎脳症(NHALE)の海馬病変は、虚血病変における残存神経細胞の形態と抗GluR2抗体に対する染色性とは異なる特徴を示し、急性期のけいれん重積などによる二次的な病理像の可能性は低いと推測された。臨床症状が極めて重篤である割に所見は軽度で、リンパ球浸潤などの炎症性変化はごく軽度であった症例も観察された。これらの所見から、NHALEの神経病理は、一つの臨床病理学的一群を形成すると考えた。

【抗GluR2抗体】

成人NHALEでは、血清抗GluR2抗体が急性期-回復期-慢性期に約55%の症例で陽性であった。髄液抗GluR2抗体は急性期に51.8%の症例で陽性で、回復期は41.4%で陽性、慢性期は28.6%の症例で陽性と、徐々に陽性率が低下する傾向を示した(図2)。髄液抗GluR2抗体は、全例N末エピトープを含んでおり、感染その他の刺激により血清中に産生された抗GluR2抗体が、血管透過性の亢進した脳炎急性期中枢神経系に至り、GluR2分子の細胞外ドメインと何らかの反応を起こし、脳炎病態形成に何らかの役割を果たしている病態仮説を導き出した(図3)。

【抗GluR2抗体陽性NHALEの臨床特徴】

抗GluR2抗体陽性NHALEは、15-34歳が74.5%を占め、15-45歳の抗GluR2抗体陽性率は80-100%であった。よって、抗GluR2抗体が若年成人の脳炎に主として関与していることが分かった。初発神経症状は、抗GluR2抗体陽性NHALEでは精神症状が主体で、抗GluR2抗体陰性NHALEに比べてけいれんが有意に少なかった(Fisher's exact probability test, $p=0.0001$)。その後の急性期症状でも、けいれん・けいれん

重積の出現が遅いことが分かった(Mann-Whitney's U test, $p=0.007$, $p=0.005$)。抗GluR2抗体陽性NHALEの髄液細胞数は陰性NHALEに比べて有意に多く(Mann-Whitney's U test, $p=0.02$)、髄液蛋白・IgGには有意差がなかった。Barthel score、てんかん発作、精神症状、知的障害、記憶障害、運動障害でみた後遺症に、抗GluR2抗体の有無による有意差はなかった。

【若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎】

若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎(AJFNHE)と診断した12例中8例で抗GluR2抗体は陽性、11例中7例で抗GluR2抗体は陽性、14例中4例で卵巣腫瘍との関連を確認することができ、AJFNHEの一部が、Dalmauらの報告する卵巣奇形腫に合併する抗グルタミン酸受容体抗体関連脳炎に包含される可能性があると考えられた。

【奇形腫を伴う傍腫瘍性辺縁系脳炎】

これまで報告された奇形腫に伴った傍腫瘍性辺縁系脳炎31例について検討した結果、若年女性に好発し、精神症状、意識障害、痙攣、不随意運動、自律神経症状および中枢性低換気など比較的類似の症状を呈し、血液や髄液のEFA6A, NMDAR, またはGluRの各抗体が陽性で、免疫療法や腫瘍摘出が極めて有効であることが示された。よって、急性辺縁系脳炎・脳症の臨床像を示す若年女性の脳炎においては、早期に奇形腫の検索・自己抗体の検討を進める必要がある。

【抗GluR2抗体と抗NMDAR抗体】

NMDA受容体は異種のNMDA型GluRサブユニット(NR)が4つ会合した(ヘテロ4量体)構造の陽イオンチャンネルで、GluR ϵ 1(NR1)にGluR ϵ 1-4(NR2A-2D)、GluR γ 1-2(NR3A, 3B)が会合している(表5, 図4)。最近、卵巣奇形腫を伴う傍腫瘍性辺縁系脳炎症例で、血清・髄液中にNR1+NR2B(NR2A)の複合体と反応する抗体が存在することがDalmauらにより報告された。我々の測定している抗N末-GluR2抗体はGluR2(NR2B)の細胞表面側ドメイン(NT1)を認識する抗体であるのに対し(図4-②で示す抗体)、Dalmauらの抗体はGluR2(NR2B)単独の細胞外ドメインを認識するのではなく、NR1+NR2B(一部はNR1+NR2A)の複合体の細胞外ドメインを認

識しているとされている(図4-①で示す抗体)。NMDA受容体のヘテロ4量体複合体は、GluR ϵ 1 (NR1)とGluR ϵ 1-4 (NR2A-2D)が同時に発現しないと細胞表面に局在しないので、DalmauらのNMDA受容体サブユニットをHEK細胞に発現させて行なう抗体測定法では、単独サブユニットに対する抗体を検出することができない。我々の卵巣奇形腫を伴う傍腫瘍性辺縁系脳炎症例で、抗GluR ϵ 2抗体が陽性であり(未発表)、Dalmauらの抗NMDA受容体複合体抗体の一部はGluR ϵ 2の細胞外ドメイン(おそらくはN末のどこか)をエピトープとしているものと思われる。

我々がスクリーニングに使っている全長GluR ϵ 2分子を抗原とした抗GluR ϵ 2抗体測定法は、抗原が幅広いため、N末からC末まで様々なエピトープの抗体を捉えることができる。そのため、抗N末-GluR ϵ 2抗体が急性期に出現するNHLEのみならず、抗C末-GluR ϵ 2抗体が主体のラスマッセン症候群急性期、小児広汎性脳炎慢性期、SPEなどでも陽性となる(図5)。患者さんの疾患・検体採取時の病期・陽性エピトープの種類を総合的に考慮した上で、髄液中の抗GluR ϵ 2抗体の意義を判断する必要があると考えている。

【抗VGKC抗体】

抗VGKC抗体陽性の非ヘルペス性辺縁系脳炎はVincentらによって提唱されたものである。我々の日本での調査で、非ヘルペス性辺縁系脳炎・脳症の20%を占め、発病は34-82歳(平均54.8 \pm 12.2歳)で、亜急性の記憶障害・見当識障害、胸腺腫合併などを特徴とし、パルス療法および後療法としてのプレドニゾロン漸減療法によく反応することが分かった。辺縁系脳炎・脳症の臨床像示す症例では、この抗体を早期に測定し、腫瘍の検索・治療法の選択に活かして行く必要がある。

【サイトカイン】

傍感染性のNHLEの髄液では、炎症性サイトカインであるIL-6と抗炎症性サイトカインであるIL-10が上昇し、炎症の存在が示唆されたが、単純ヘルペス脳炎(HSE)で上昇するIFN- γ が正常であり、炎症の原因はウイルスが主役ではないことが分かった。一方、HHV6感染の証明できたHHV-6脳炎・脳症の髄液では、HHV-6 DNAの検出頻度・量は少なく、IL-8、IL-6が高

値を示し、局所での炎症性サイトカインが病態に重要な役割を演じていることが推測された。よってウイルス感染が契機となる脳炎・脳症であっても中枢神経系ではウイルスよりサイトカインなどが病態の主役を務めている可能性があるものと思われる。

単純ヘルペス脳炎(HSE)で上昇するsTNFR1は、NHLEでは正常範囲というデータと、高値というデータが得られ、今後さらに症例数を増やし、予後との関連も含めて検討したい。

傍腫瘍性神経症候群(PNS)では、癌のみで神経症状なしの症例と比較し、Hu-PNS(脳炎症状主体)でFGF basicが、Yo-PNS(小脳失調主体)でIL-5が上昇していた。Hu-PNSとYo-PNSとの比較では、FGF basicおよびPDGF-bbがHu-PNSで上昇していた。脳炎症状を主体とするHu-PNSで増加しているFGF basicは、血管新生や大脳皮質形成に関与していると考えられており、脳炎急性期の病態あるいは回復過程に関与している可能性があると考えられた。

【新たな脳炎関連自己抗原・抗体の検索】

ヒト脳由来cDNAを組み込んだT7ファージライブラリーを用いて、T7 phage biopanningを行い、NOLC1(Nucleolar and coiled-body phosphoprotein 1)が脳炎患者血清と反応する抗原のひとつとなっていることが分かった。今後多数例での検討を行ないたい。

【NMDA型GluR複合体抗体検出システムの構築】

NMDA型GluR複合体抗体検出システムの構築のために、Caを透過しない変異を組み込んだGluR ϵ 1N/R-EGFP + GluR ϵ 2N/R複合体を発現する培養細胞系を構築中である。この細胞形が完成するとDalmauと同じ方法の抗体測定が可能となる。

E. 結論

急性脳炎・脳症の中には、かなりの頻度で抗NMDA型GluR抗体(抗GluR ϵ 2抗体)、抗VGKC抗体、抗NAE抗体(橋本脳症)などが陽性の自己免疫介在性脳炎・脳症が存在することが判明し、これまで経験的に行なわれ、有効と考えられてる免疫学的治療(ステロイドパルス治療など)のある意味では学問的裏づけとる可能性がある。今後自己免疫病態が分子生物学的観点等

から解明されることで、新たな治療法が見つかる可能性が出てきた。急性辺縁系脳炎等の自己免疫介在性脳炎・脳症の診断治療を迅速に進め、病態研究を加速するために、「急性辺縁系脳炎等の自己免疫介在性脳炎・脳症」の診断スキームを作成した。このスキームはホームページに掲載され (<http://www.hosp.go.jp/~szec2/06/06-1-2.htm>)、幅広く臨床医がアクセスできるようにした。これまでの知見・文献などを整

理してあり、急性脳炎脳症で自己免疫機序を検討するためのスキームとなれば幸いである。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況

2008年3月18日現在該当なし。

A. 辺縁系症状の定義

1. 精神症状等

行動異常、思考減衰、興奮状態、幻聴、幻臭、精神運動興奮状態、統合失調症状、せん妄、性欲亢進、など

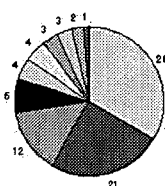
2. 記憶障害

3. 見当識障害

4. 感情障害

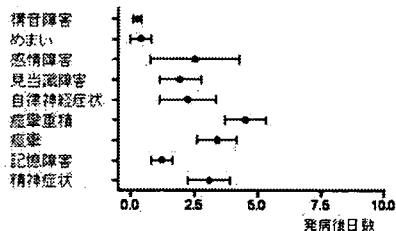
*1-4のいずれかの症状を急性期に示した症例

B. 初発神経症状

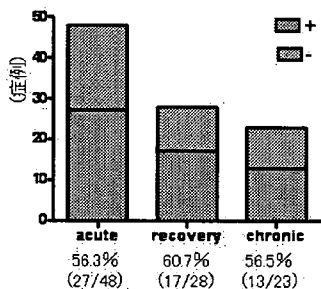


□ 精神症状
■ 痙攣
▨ 意識障害
▩ 記憶力障害
□ 感情障害
□ 感覚障害
□ 見当識障害
□ 頭痛
□ 構音障害
■ 睡眠障害

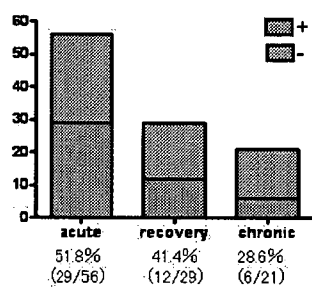
C. 急性期神経症状



D. 血清抗GluRe2抗体 (IgG or IgM)



E. 髄液抗GluRe2抗体 (IgG or IgM)



F. 髄液抗GluRe2抗体陽性症例数 (IgG・IgM)

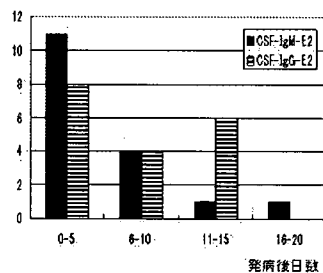


図2. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症の特徴

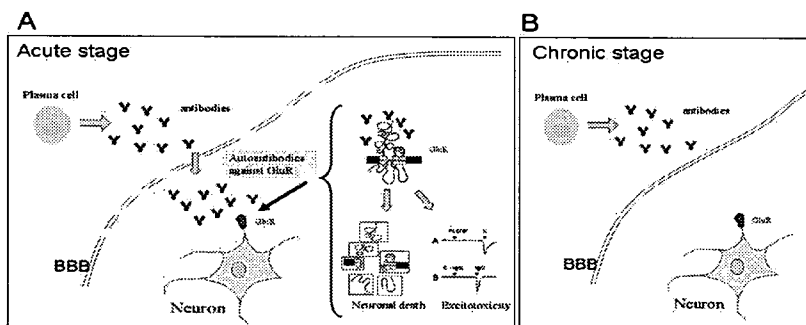


図3. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症の病態仮説

表5. グルタミン酸受容体の多様性と機能

サブファミリー	サブユニット		シナプス可塑性*	記憶学習†	神経パターン形成‡	自発運動¶	発現部位
	マウス	ラット					
AMPA GluR α	$\alpha 1-\alpha 4$	GluR1- GluR4					
Kainate GluR β GluR γ	$\beta 1-\beta 3$ $\gamma 1, \gamma 2$	GluR5-GluR7 KA1, KA2					
NMDA	$\epsilon 1$	NR2A	○	○			びまん性
	$\epsilon 2$	NR2B	○		○		前脳
	$\epsilon 3$	NR2C					小脳顆粒細胞
	$\epsilon 4$	NR2D				○	視床、脳幹
	$\zeta 1$	NR1					びまん性
	$\chi 1$	NR3A					
	$\chi 2$	NR3B					
GluR δ	$\delta 1$	$\delta 1$					内耳有毛細胞
	$\delta 2$	$\delta 2$					小脳プルキンエ細胞

*LTP †Morris water maze ‡Brainstem trigeminal complex ¶Open field test

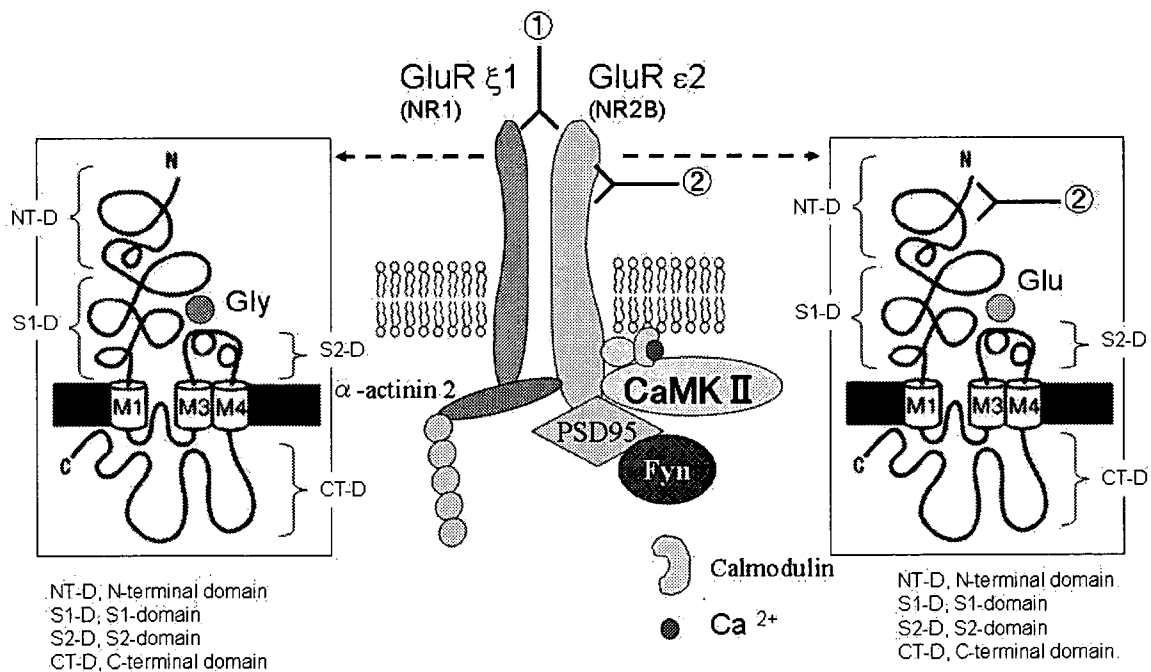


図4. NMDA型GluRの複合体構造と抗GluR2抗体エпитープ

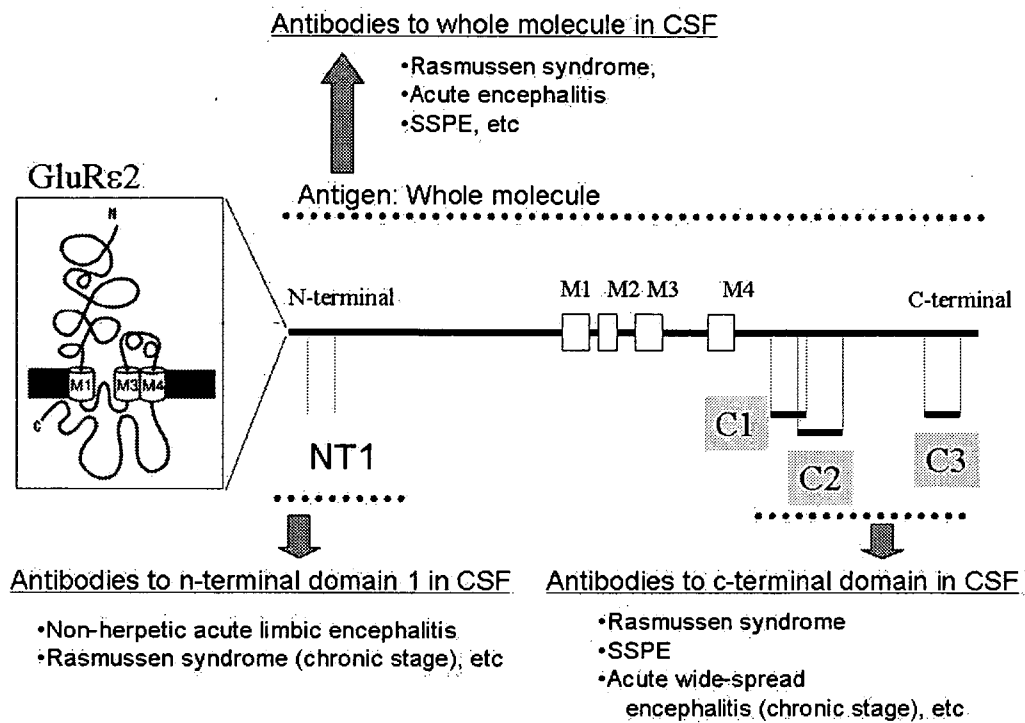


図5. 抗GluRε2抗体エピトープと疾患

資料 1

「急性辺縁系脳炎等の自己免疫介在性脳炎・脳症に関する多施設共同研究」実施計画書

I) 急性辺縁系脳炎症例登録基準概要 (亜急性の症例を含む)

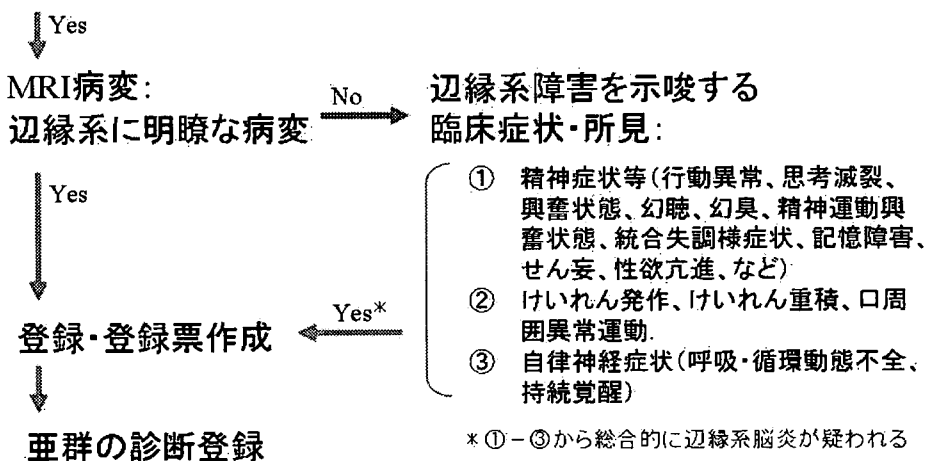
班員、研究協力者、およびその関連施設の症例を登録する。

(登録基準A)

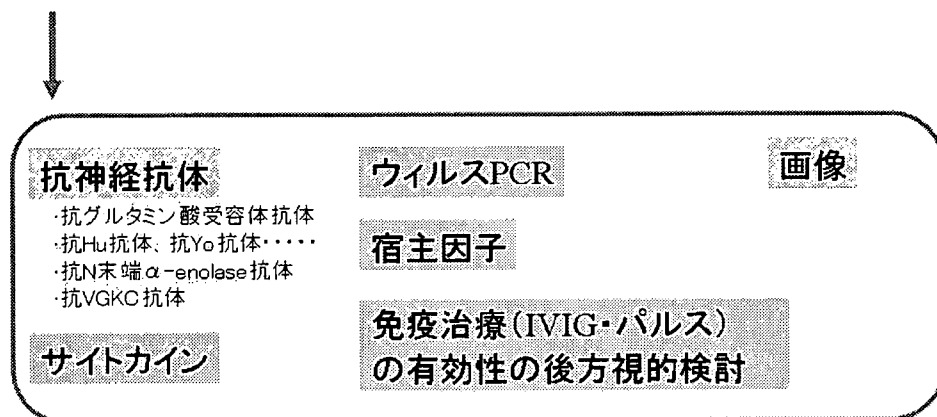
「急性辺縁系脳炎等の自己免疫介在性脳炎・脳症に関する多施設共同研究」

登録の対象は原則として16歳以上の内科領域患者とする。

急性(亜急性)脳炎・脳症である。



①ウイルス直接侵襲性(1次性)脳炎・脳症、②傍感染性脳炎・脳症、③傍腫瘍性脳炎・脳症、④全身性膠原病併脳炎・脳症、⑤その他・分類不能



辺縁系脳炎診断基準 辺縁系脳炎早期治療マニュアル

急性辺縁系脳炎亜群の診断は、登録票のデータ等に基づき、以下の診断登録基準を参考に行う。

②-⑤が自己免疫介在性脳炎の可能性を有する。

II) ウィルス性辺縁系脳炎 (ア) の診断登録基準

<概念>

辺縁系脳炎登録基準に合致する症例であって、発症にウィルス直接感染の関与が証明されたものをウィルス性辺縁系脳炎とする。

<範囲>

単純ヘルペスウィルスの中枢神経感染が証明されたものをヘルペス性辺縁系脳炎、単純ヘルペスウィルス感染が証明されず、その他のウィルスの中枢神経感染が証明されたものを非ヘルペス性ウィルス性辺縁系脳炎とする。

<診断>

A) ヘルペス性辺縁系脳炎の特徴

1. 臨床

初発神経症状では「精神症状」>「意識障害」>「痙攣」が多い。

発熱・髄膜刺激症状・せん妄を含む意識障害・痙攣発作・幻覚・記憶障害などが中枢核症状である。

2. 検査

髄液ではリンパ球優位の細胞増加・蛋白増加・PCR法による抗原同定、血清髄液でのCF・EIA法による抗体価上昇が見られる。

3. 生物学的特徴

- 髄液中に単純ヘルペスウィルス DNA が検出される。
- 髄液中に単純ヘルペスウィルス抗原が検出される。
- 髄液中に単純ヘルペスウィルス抗体価の著明な上昇（血清／髄液<20）を認める。
- 経時的に採取した血清・髄液で単純ヘルペスウィルス抗体の4倍以上の増加を認める。

B) 非ヘルペス性ウィルス性辺縁系脳炎

1. 臨床

- VZV:HIV感染者等で脳炎を起こす、髄液PCR陽性は60%以下
- CMV: HIV感染者等の免疫能低下症例で脳炎を起こす、髄液PCR陽性は95%超.
- HHV-6:突発性発疹症の原因ウィルスで、成人に潜伏感染.
- エンテロウィルス:広汎性脳病変あるいは限局性脳病変.

2. 生物学的特徴

髄液中に単純ヘルペスウィルス1・2以外のウィルス遺伝子が検出された場合、あるいはウィルスが分離された場合を非ヘルペス性ウィルス性辺縁系脳炎とする。