

<必要な検査>

A) PCR 法実施施設

ヘルペスウイルス科の検出は、藤田保健衛生大学小児科（吉川哲史）において、エンテロウイルス属、パラミクソウイルス科、アデノウイルス属の検出は、福島県立医科大学小児科（細矢光亮）において行う。

B) 髄液検体の保存と輸送

ウイルス検出用の髄液検体(0.5ml必要)は、 -80°C の超低温槽に保存し、凍結融解を繰り返さない。出来る限り発症早期の検体を、0.5ml程度保存しておくことが望ましい。同時に採取した血清検体があれば、同様に保存する。

輸送には、厚手の発泡スチロールの箱に大量のドライアイスを含めて蓋をシールして、凍結のまま主任研究者のもとに送付する。

C) 結果報告

現在のところ、リアルタイムに結果を報告することは困難である。

従って、単純ヘルペスウイルスの診断については、従来通り各施設にて対応する。その他のウイルスについては、各年度末までにすべての結果を報告する。

III) 傍感染性辺縁系脳炎・脳症 (イ) の診断登録基準

<概念>

亜群のうち (ア) (ウ) (エ) などの既知の疾患カテゴリーに入らない疾患であって、MR 画像所見、あるいは、臨床症状から辺縁系脳炎が疑われる。

<範囲>

- A) 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (楠原・庄司: NHALE)、自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎 (根本・湯浅: AMED-ARLE)、若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎 (亀井: AJFNHE) の一部を含む。
- B) 髄液のウイルス培養陽性・PCR 陽性にてウイルスの直接 CNS への侵襲が証明された症例・傍腫瘍性機転がある場合は除く。
- C) 血清抗体価の有意な上昇や、臨床的に (既知の) 典型的な感染症の先行があり、この (ウイルス) 感染症に随伴または引き続いて起こった脳炎も含まれる。

<特徴>

- A) 臨床の特徴
 - 1. 比較的若年 (女性 > 男性) を冒す (但し、年齢基準は設けない)。
 - 2. 感冒様症状などの前駆症状が見られることが多い。
 - 3. 急性・亜急性に発症する脳炎、脳症である。
 - 4. 辺縁系症状 (フローチャートの辺縁系障害を示唆する臨床症状・所見を参照) を有する。
- (ア) 検査の特徴
 - 1. 髄液の軽度の異常 (細胞数と髄液蛋白軽度上昇)
 - 2. MRI の異常 (辺縁系に異常所見を認めることがある)
- (イ) 生物学的な特徴
 - 抗GluRe2抗体が証明されることがある。

<必要な検査>

- A) 血清・髄液中のグルタミン酸受容体 (GluRe2・GluRδ2) に対する自己抗体の測定 (血清・髄液各 2 ml)。
- B) 血液・髄液中のサイトカインなどを測定。
- C) 抗 VGKC 抗体 (血清 1ml)

IV. 傍腫瘍性辺縁系脳炎・脳症 (ウ) の診断登録基準

<概念>

担癌患者に生じる急性・亜急性脳炎・脳症であるが、神経症状発症時には悪性腫瘍が見つからない場合も多い。

<範囲>

担癌者において、腫瘍の直接浸潤・治療の副作用・栄養障害・感染などの明らかな原因がなく、免疫学的機序で精神症状・痙攣・意識障害などを呈するもので、肺小細胞癌・精巣癌などに伴うことが多い。

<診断>

A) 臨床の特徴

本症の症状は基本的には辺縁系病変による共通の症状（けいれん、記憶力低下、混乱、性格変化、幻覚、うつ状態など）であるが、症状の完成に至るまでの期間が数日から12週程度と亜急性進行性の経過をたどること、辺縁系以外の病変に由来する多彩な症候を合併する可能性が高いこと、などの特徴を有する。

1. 壮年期の男女（男性は testicular cancer に伴い若年発症がある）
2. 数日から12週程度の経過で症状が急性～亜急性に進行する
3. 大脳辺縁系の症候（けいれん、意識障害、精神症状など）を主軸とし、小脳失調・四肢感覚障害・筋力低下など他の症候を合併することがある
4. 過去5年以内に悪性腫瘍の既往・存在がある（現在検出できないが今後5年以内に出現する可能性があるため、腫瘍がない場合も排除できない）
5. 悪性腫瘍の治療に関連した神経症状の改善あるいは進行停止がある

B) 検査の特徴

- ア) 髄液に炎症性変化を認める
- イ) MRI で辺縁系などの異常を認めることが多い（一過性の場合もある）。

C) 抗体の証明

- ア) 本症に特異的な抗体（Yo/Hu/Ri/Ma-2/CRMP-5/VGKC/amphiphysin）を検出する
- イ) 本症で出現したと報告された、上記以外の抗体に一致する特徴を有する抗体を検出する

<必要な検査>

- A) 抗 Yo抗体
- B) 抗 Hu抗体
- C) 抗 Ri 抗体
- D) 抗 CV2(CRMP-5)抗体
- E) 抗 Ma-2抗体

F) 抗 amphiphysin抗体

コメント1 : Paraneoplastic neurological syndromeで既報の抗体で、血清2-3mlを凍結して送っていただいております。
抗Yo・Hu・Ri・CRMP-5・Ma-2抗体は、これらの抗体の共通認識構造を含むリコンビナント蛋白を抗原としたELISAでの特異的反応を見えています。その他は神経組織を抗原とした免疫組織化学およびウェスタンブロットでの染色パターンから判断しています。

V. その他・分類不能の特徴を有する症例 (オ) の診断登録基準

<概念>

急性～亜急性に脳炎症状を呈し、臨床的あるいは神経画像的に辺縁系脳炎と考えられる症例であるが、ア) ウィルス直接感染、イ) 傍感染性の免疫学的機序、ウ) 傍腫瘍性の機序、エ) 膠原病合併による機序が否定される症例、あるいは登録の時点では分類ができていない症例。

<範囲>

重症薬疹のひとつであるHypersensitivity syndromeに伴う辺縁系脳炎、骨髄移植合併辺縁系脳炎などが挙げられる。

VI. 急性辺縁系脳炎症例登録票作成

A) 登録方法

1. 登録票は症例登録施設で連結可能匿名化して患者番号を振る。
2. 患者番号のつけ方：H17-T-施設番号-患者番号-データ登録順番号とする。（例：H17 高橋-01-001-01）
3. 施設番号は研究組織表の順とする。（静岡＝01、富山＝02、国府台＝03、岡山＝04、岐阜＝05、群馬＝06、徳島＝07、大分＝08、福井＝09、久留米＝10、新潟＝11、鳥取＝12、山口＝13、福島＝14、日大＝15、藤田＝16、大阪＝17）
4. 研究組織以外の施設は、施設番号の変わりに施設略号を入れる。（例：H17 高橋-関東大神内-001-01）
5. 患者番号は、病院の ID を用いないで、001 から始める。各施設で台帳を作り管理する。
6. 登録順は、最初の発症時報告が 01、同じ症例の経過・予後等を含めて報告するときには、02・03・・・と振る。（例：H17-T-01-001-02）
7. H18 年度から前向きに登録する。
8. 過去の症例も別テーブルで可能は範囲で登録する。

B) 登録票

1. 登録票を次のページに示す。（エクセルファイルで添付します）

C) 登録票の送付

1. 患者発生時（入院の比較的早期）に、分かる範囲でエクセルファイルに記入し、入院時サマリー（あるいは添付の症例概要）とともに静岡へメール等で送付する。
2. 発症 1 月目・退院時（サマリー・経過図を含む）・退院 6 ヶ月後・退院 1 年後などに予後を含めて登録票を記入し、送付する。

登録調査票

記入例	
患者番号：施設番号-患者番号-データ登録順番号	H17-T-01-001-01
施設名	静岡てんかん・神経医療センター
症例のタイプ	
性	男
急性脳炎脳症発症年齢（歳）	0.6
現在の年齢（歳）	2.5
亜群の診断(ア-オ)	
急性脳炎脳症の原因	
感染症：	インフルエンザ
予防接種：	
その他：	
腫瘍の有無（現在/既往）	
原発巣/組織型	
発症日	
入院日	
退院日	
前駆症状	感冒
前駆症状から神経症状発現までの日数	3日
初発神経症状	幻聴
前駆症状から意識障害出現までの日数	5
発病様式（広汎性脳炎型・限局性脳炎型）の区別	限局性脳炎
発病時辺縁系症状・所見	あり：せん妄
急性期入院期間（日数）	50
臨床症状（急性期）	
①精神症状等（行動異常、思考減裂、興奮状態、幻聴、幻臭、精神運動興奮状態、統合失調症状、髄膜刺激症状、せん妄、性欲亢進、など）	3病日から幻聴
②記憶障害	4-8病日
③けいれん発作（複雑部分発作含む）	4-9病日
④急性期けいれん重積期間	10日間
⑤自律神経症状（呼吸・循環動態不全、持続覚醒=不眠）	7-8病日
⑥見当識障害（場所・時間が分からない）	3病日からあり
⑦感情障害（急に泣き出すなど）	4病日
⑧ふらつき・めまい	5病日
⑨構音障害（呂律が回らないなど）	6病日
急性期治療	
人工呼吸器	10-20病日
抗ウイルス剤	アシクロビル：5-6病日

ガンマグロブリン通常	-
ガンマグロブリン大量療法	3-6 病日
プレドニン治療	-
デキサメサゾン治療	-
ステロイドパルス治療	8-10 病日
P B大量療法 (非経静脈)	16 病日
ミダゾラム持続療法	5 - 60 病日
チオペンタールN a 持続療法 (ラボナール)	-
ペントバルビタール持続療法 (ネンプタール)	-
プロポフォール	-
その他の治療	血漿交換
腫瘍の治療	抗がん剤・手術・ほか
腫瘍の治療による神経症状の経過	増悪・症状軽快・進行停止など
予後報告	
Barthel の評価表スコア合計 (20 点満点)	15
てんかん発作の評価表スコア	2
精神症状の評価表スコア	2
知的障害の評価表スコア	1
記憶障害の評価表スコア	1
運動障害の評価表スコア	1
検査(ウイルス関連)	
ウイルス PCR	髄液 HSV+
有意なウイルス抗体価変動	HSV1
画像検査	
diffusion 画像変化	10 病日出現
FLAIR 画像変化	12 病日出現
自己抗体	
髄液G l u R ε 2 抗体 I g M	1 1 病日+, 30 病日-
髄液G l u R ε 2 抗体 I g G	1 1 病日+, 30 病日+
血清G l u R ε 2 抗体 I g M	未検査
血清G l u R ε 2 抗体 I g G	未検査
髄液G l u R δ 2 抗体 I g M	未検査
髄液G l u R δ 2 抗体 I g G	未検査
血清G l u R δ 2 抗体 I g M	未検査
血清G l u R δ 2 抗体 I g G	未検査
傍腫瘍症候群	
	Yo 抗体
	Hu 抗体
	Ri 抗体
	Ma-2 抗体
	CRMP-5 抗体
	VGKC 抗体
	amphiphysin 抗体
サイトカイン	
	IL-6
	IFN γ

資料 2

厚生労働科学研究費補助金こころの健康科学研究事業

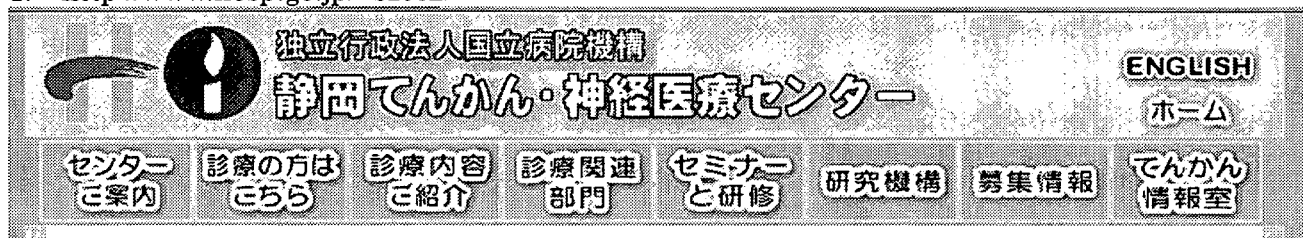
急性脳炎のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明から新たな治療法確立に向けた研究

(H17-こころ一般-017) (2005-2007)

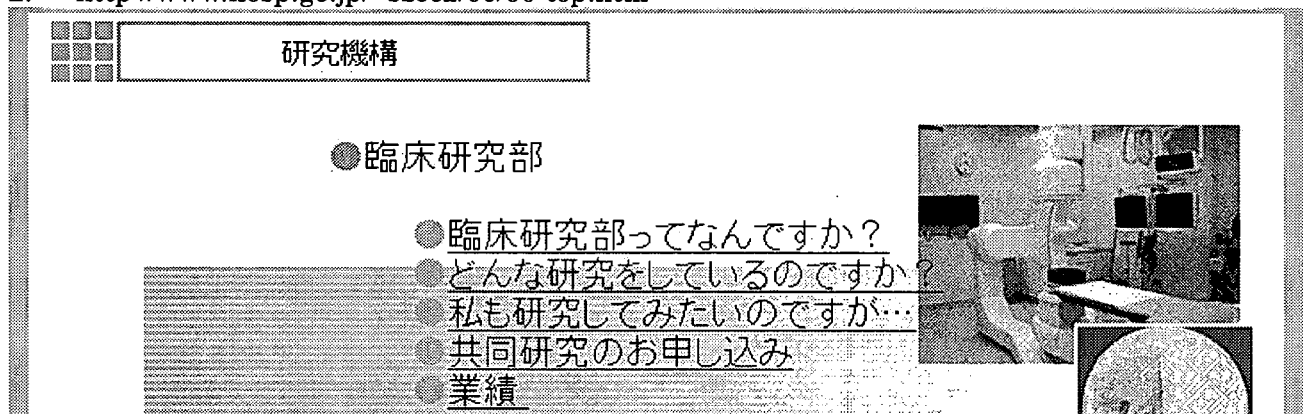
「急性辺縁系脳炎等の自己免疫介在性脳炎・脳症」 の診断スキーム

ホームページアクセスの方法 (1⇒2⇒3⇒4)

1. <http://www.hosp.go.jp/~szec2/>



2. <http://www.hosp.go.jp/~szec2/06/06-top.htm>



3. <http://www.hosp.go.jp/~szec2/06/06-1-2.htm>

14. [筋萎縮性側索硬化症の疫学調査](#)

15. [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](#)

4. <http://www.hosp.go.jp/~szec2/06/06-1-2-15.pdf>

厚生労働科学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

(H17-こころ一般-017) (2005-2007)

「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

(詳細は 25-28 ページ)

「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

1. はじめに

我々の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班 (H17-こころ一般-017) (以下、当研究班) では、急性に脳炎症状を呈する急性脳炎・脳症を病態から分類すると、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・分類不能があると考えている。当研究班の調査によると、日本の成人の急性脳炎・脳症罹患率は、19.0/100 万人年 (年間 2114 例) と推計され、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%，ウイルス性 (単純ヘルペス以外) 2.0% で、その他・分類不能 40.8% であった。

2. 目的

ウイルス直接侵襲による 1 次性脳炎 (①) 以外の症例は、急性脳炎・脳症の過半数を占めると推定されるが、その正確な病態の解明、鑑別診断法の確立、病態に基づいた治療法の開発が、急性脳炎・脳症の予後向上のために不可欠である。

当研究班では、2006 年 8 月より多施設共同研究を開始し、傍感染性脳炎・脳症 (②)、傍腫瘍性脳炎・脳症 (③)、全身性膠原病合併脳炎・脳症 (④)、その他・分類不能 (⑤) に分類した脳炎の病態の中で、自己免疫関連因子 (自己抗体・サイトカイン・T 細胞など)・BBB 機能関連因子・血管透過性関連因子などが何らかの役割を担っているのではないかと推測し、検討している。

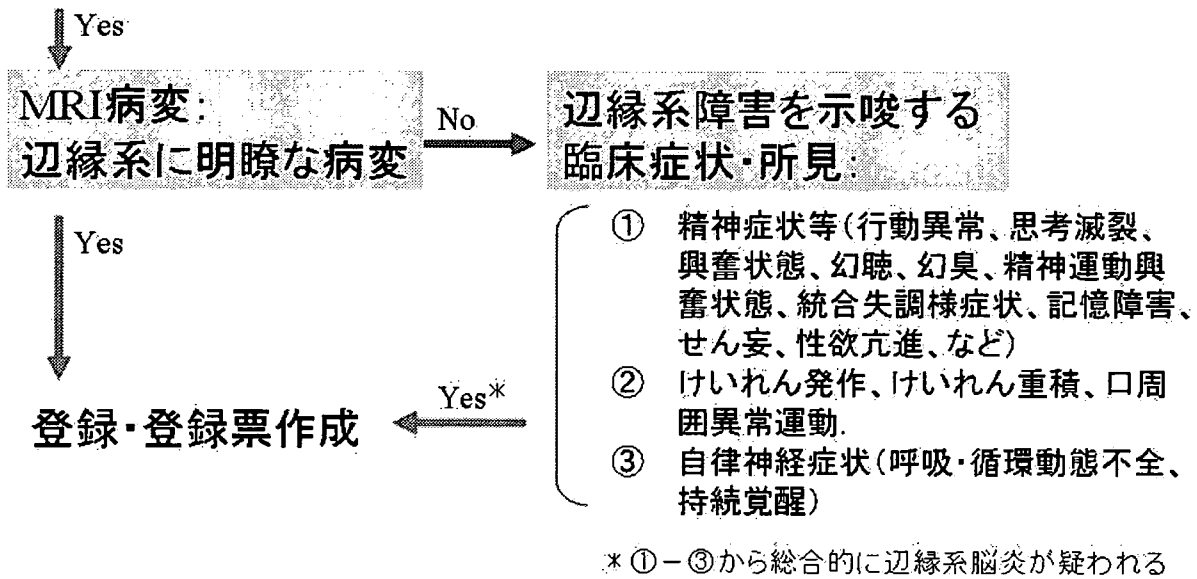
この診断スキームでは、自己免疫介在性脳炎・脳症の正確な診断法、より良い治療法を早期に確立するために、現時点で必要かつ可能と思われる検査について記す。

3. 急性辺縁系脳炎症例等の登録基準概要

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。班員、研究協力者、およびその関連施設の症例を、以下に示す基準で登録する (亜急性の症例を含む)。

病態分類の、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・分類不能については、各診断登録基準を参考に分類する。

急性(亜急性)脳炎・脳症である。



この基準に該当し、登録可能な症例では、亜群の診断を臨床的に行い、当研究班に連絡をする。連絡先は主任研究者（別紙1）とする。当研究班の多施設共同研究の説明同意書を入手し、同意が得られた症例について、記載に従い必要な検体を臨床情報とともに送付する。

4. 自己免疫関係の検査

亜群の診断登録

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全身性膠原病合併脳炎・脳症、⑤その他・分類不能

<p>抗神経抗体</p> <ul style="list-style-type: none"> ・抗グルタミン酸受容体抗体 ・抗Hu抗体、抗Yo抗体、…… ・抗N末端α-enolase抗体 ・抗VGKC抗体 	<p>ウイルスPCR</p> <p>宿主因子</p>	<p>画像</p>
<p>サイトカイン</p>	<p>免疫治療 (IVIG・パルス) の有効性の後方視的検討</p>	

血清・髄液中の抗 GluRe2 抗体・抗 GluR82 抗体を全例で測定する。抗 VGKC 抗体、抗 Yo 抗体、抗 Hu 抗体、抗 Ma-2 抗体、抗 amphiphysin 抗体、抗 NAE 抗体など種々の自己抗体は、当研究班で必要と判断された症例で、主として血清で測定する。サイトカイン測定、ウイルスゲノム因子解析、宿主因子の検討、血液脳関門などに関する分子病態研究も、必要症例で行う。

5. これまでの知見

- 抗 GluRe2 抗体は、急性期の急性非ヘルペス性辺縁系脳炎で血清・髄液中で高率に検出される。
- 抗 GluRe2 抗体陽性で、ステロイド有効の症例が報告されている。
- 傍腫瘍性辺縁系脳炎の症例などで、抗 Yo 抗体・抗 Hu 抗体・抗 NAE 抗体などの自己抗体

を検出している。

- 急性非ヘルペス性辺縁系脳炎で抗 VGKC 抗体の検出された症例の臨床特徴を明らかにした。
- 急性非ヘルペス性辺縁系脳炎の鑑別疾患のひとつである橋本脳症では、患者血清中の抗 NAE 抗体の測定が診断に有用であることを明らかにした。
- これらの抗体の生物学的影響メカニズムは不明であるが、限局性脳炎症例の抗 GluR ϵ 2 抗体のエピトープが細胞外ドメインを必ず含んでおり、抗 GluR ϵ 2 抗体が病態に関与しているものと想定している。
- 自己抗体以外でも、サイトカイン・調節性 T 細胞などの免疫因子、さらには血液脳関門因子などが脳炎病態に関与していることを明らかにした。
- 脳病理組織解析では、免疫の関与するミクログリアの浸潤を明らかにした。

6. 参考文献

<抗 GluR ϵ 2 抗体総説>

1. Takahashi Y., et al. Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. *Neurology* 2003; 61(7): 891-896. (測定方法など)
2. 根本英明、他、自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎 (autoantibody-mediated acute reversible limbic encephalitis (AMED-ARLE))、*NEUROINFECTION*, 2005; 10: 44-46.
3. Takahashi Y., Infections as causative factors of epilepsy, *Future Neurology*, 2006; 1, No. 3, : 291-302. (脳炎症例)
4. 高橋幸利、他、E グルタミン酸受容体と神経疾患、4. てんかんと抗 NMDA 受容体抗体、*Clinical Neuroscience*, 2006 ; 24(2): 219-221.
5. 高橋幸利、抗グルタミン酸受容体 ϵ 2 抗体と辺縁系脳炎、*Neuroinfection*, 2007: 12: 39-44.
6. Kimura A, et al., Autoantibodies against glutamate receptor ϵ 2 subunit detected in a subgroup of patients with reversible autoimmune limbic encephalitis, *Eur Neurol.* 2007; 58(3):152-158.
7. 高橋幸利、他、抗グルタミン酸受容体抗体と急性脳炎・脳症、*医学の歩み*、2007; 223 (4): 271-275.

<抗 VGKC 抗体総説>

1. Vincent A, et al., Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy responsive form of limbic encephalitis, *Brain* 127: 701-712, 2004.
2. 渡邊修、有村公良、抗 VGKC 抗体と非ヘルペス性辺縁系脳炎、*医学の歩み*、223: 281-285, 2007.

<抗 NAE 抗体総説>

1. Fujii A, et al., Autoantibodies against the amino terminal of alpha-enolase are a useful diagnostic marker of Hashimoto's encephalopathy. *J Neuroimmunology* 162: 130-136, 2005.
2. 米田誠、橋本脳症と抗 NAE 抗体、*医学の歩み*、223: 277-280, 2007.

<傍腫瘍症候群と辺縁系脳炎>

1. Gultekin SH, et al., Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients, *Brain*, 123: 1481 - 1494, 2000.
2. Dalmau J, Tu`zu`n E, et al., Paraneoplastic Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis Associated with Ovarian teratoma, *Ann Neurol* 61: 25-36, 2007.
3. 田中恵子、傍腫瘍性辺縁系脳炎、*医学の歩み*、223: 286-290, 2007.

<症例報告>

1. 林 祐一、他、抗グルタミン酸受容体 δ 2、 ϵ 2 抗体を認めた非ヘルペス性辺縁系脳炎の 1 例、*臨床神経学* 2005; 45(9): 657-662. (ステロイドパルス有効例)

2. Ito H, et al., A case of acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures, presenting autoantibody to glutamate receptor Gluε2, Brain & Development, 2005; 27: 531-534. (ステロイドパルス有効例)
3. Mochizuki Y, et al., Acute limbic encephalitis: a new entity?, Neuroscience Letters, 2006; 394: 5-8. (剖検例)
4. 石田 博, 他、前障と海馬に病変を認めた非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の1小児例、脳と発達、2006; 38: 443-447.
5. Miyazaki M, et al., Encephalitis of unknown etiology with anti-GluRε2 autoantibody, showing divergent neuroradiologic and clinical findings, Eur Neurol 2007; 57: 111-113.
6. Yoshino A, et al., Limbic encephalitis with autoantibodies against the glutamate receptor epsilon 2 mimicking temporal lobe epilepsy, Psychiatry and Clinical Neurosciences, 2007; 61: 335.
7. Saito Y, et al., Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures: case reports of this unusual post-encephalitic epilepsy, Brain & Development, 2007; 29: 147-156.

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
(H17-こころ一般-017) 連絡先 (検体送付前にメールでご連絡ください)

研究者名	研究者所属施設	Tel・Fax・E-mail
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)	054-245-5446 054-247-9781 takahashi-ped@umin.ac.jp

班員名簿

研究者名	所属
高橋幸利	国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター
森 寿	国立大学法人富山大学大学院医学薬学研究部 分子神経科学
湯浅龍彦	国立精神神経センター国府台病院、神経内科
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
犬塚 貴	岐阜大学大学院医学研究科 神経内科・老年学分野
岡本幸市	群馬大学医学部神経内科学講座
梶 龍兒	徳島大学医学部付属病院高次脳神経診療部
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)
栗山 勝	福井大学第2内科 (神経内科)
庄司紘史	国際医療福祉大学リハビリテーション学部
田中恵子	独立行政法人国立病院機構 西新潟中央病院 統括診療部・神経内科
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
古川 漸	山口大学大学院医学系研究科 小児科学分野
細矢光亮	福島県立医科大学医学部小児科

II 分担研究報告

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

鳥取県における辺縁系脳炎・脳症の前向き疫学調査

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

昨年の班会議において鳥取県における発症年齢16歳以上の成人に発症した急性脳炎の2001年から2005年の5年間の後向き疫学調査を報告した。16歳以上成人における急性脳炎罹患率は全体で19.0/100万人年であり、そのうち、傍感染性辺縁系脳炎の罹患率は4.7/100万人年であった。しかしながら、後向き調査においては辺縁系脳炎の亜群分類のための病因検索が十分にはなされていない症例があり、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を開始した。平成19年1月から8月まで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。

研究協力者：和田健二（鳥取大学医学部脳幹性疾患研究施設脳神経内科部門・講師）、北山通朗（同・助教）、植村佑介（同・医員）

A. 研究目的

本邦における急性脳炎の疫学調査は少なく、特に、近年注目されている辺縁系脳炎・脳症を対象とした疫学調査はない。我々は、2001年から2005年の鳥取県において発症した16歳以上成人例の急性脳炎患者の後ろ向き疫学調査を行い、昨年度の班会議にて報告した。しかしながら、病因検索のための検査が不十分な症例があり、辺縁系脳炎の病因別の分類が困難であった。2007年辺縁系脳炎調査体制を構築し、前向き調査を開始した。

B. 研究方法

鳥取県内の基幹病院（10病院）神経内科に辺縁

系脳炎・脳症の前向き調査のための診断登録基準を送付し、辺縁系脳炎前向き調査体制を整備し、2007年1月から8月までの期間、鳥取県における急性辺縁系脳炎を登録を開始した。

（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た。

C. 研究結果

2007年1月から9月までに3例の急性辺縁系脳炎が登録された。

以下に、その3例を提示する。

【症例1】29歳、男性。【主訴】記憶力障害。

【現病歴】生来健康。感冒症状、頭痛などの前駆症状は認めなかった。2007年5月4日頃より、仕事で配達に出かけると、行き先や直前に言われたことを忘れるようになり、第17病日に記憶力障害を主訴に来院。頭部CTで異常所見を認め

たため入院となった。【神経学的所見】短期記憶障害あり，失行，失認，失語はなく，行動異常，精神症状は認めなかった。局所神経所見や髄膜刺激症状，不随意運動は認めなかった。【検査所見】HDS-R 28点，MMSE 29点 三宅式記銘力テスト，Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROXFT)，Wechsler Memory Scale-R (WMS-R)にて記銘力障害を認めた。頭部MRIでは右側優位に海馬の信号変化を認めた。髄液検査：初圧160mmH₂O，細胞数1/mm³，蛋白33mg/dl，糖59mg/dl，IgG index=0.47であり，PCR法や抗体価ではウイルス感染を示唆する所見は認めなかった。

【経過】ステロイドパルス療法に引き続きドネペジル内服にて記銘力障害は軽快した。血清にて抗GluR δ2 抗体 (IgM, IgG) を認めた。

【症例2】69歳，男性。【主訴】記銘力障害【現病歴】7月9日頃より自分のしたことを忘れることが多くなったことと自覚。7月10日，1時間に1回程度の食物逆流感を自覚。7月11日心窩部の不快感，左手足に鳥肌が出現。その後に多量の便失禁。7月中旬，不安な気持ちになり，会話中に泣き声になり涙を流す様になった。8月3日頭部MRIにて，左扁桃体に異常信号あり当科入院となった。【神経学的所見】記銘力障害，気分障害（不安）を認めた。局所神経所見・髄膜刺激症状は認めなかった。【検査所見】HDS-R 25点，MMSE 27点，三宅式記銘力テスト，WMR，ROCFTにて記銘力障害を認めた。甲状腺機能は正常であったが，抗TPO抗体50.0以上 U/ml，抗Tg抗体12.7U/ml と陽性であった。髄液検査は初圧130 mmH₂O，細胞数1/mm³，蛋白45mg/dl，糖71mg/dl，単純ヘルペスDNA (PCR法)陰性であった。頭部MRIでは左海馬頭部～尾部にかけて海馬全体の信号変化を認めた。ステロイドパルス療法後，認知機能および画像所見の改善を認めた。

【症例3】50歳，女性。【主訴】ふらつき，下肢脱力。【現病歴】26歳時，妊娠を契機にループス腎炎としてSLEと診断。50歳時，39℃の発熱と共に下肢の脱力出現し，当科紹介受診。【神経学的所見】意識レベル：JCS-1，構音障害，嚥下障害，四肢体幹失調，下肢筋力低下【検査】抗dsDNA抗体陰性，抗ssDNA抗体陽性，抗リボソームP抗体陽性，髄液検査は細胞数9/mm³，蛋白65 mg/dl，糖52 mg/dl。頭部MRIで中脳・橋被蓋部，海馬，島回，視床枕に信号変化を認めた。【経過】ステロイドパルス後治療後，プレドニンおよびAZP内服療法にて症状は軽快した。

D. 考察・結論

鳥取県において辺縁系脳炎・脳症の前向き調査を行った。2007年1月より3例の辺縁系脳炎・脳症が登録された。辺縁系脳炎・脳症の罹患率を明らかにするため，引き続き前向き調査を行う必要がある。

E. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

植村佑介，和田健二，古和久典，中島健二。記憶障害のみを呈した非ヘルペス性辺縁系脳炎の1例。第12回日本神経感染症学会学術集会，福岡，平成19年10月13日

F. 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

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

小児の急性脳炎・脳症の現状

分担研究者 森島 恒雄

岡山大学大学院医歯学総合研究科病態機構学 小児医科学 教授

研究要旨

我が国における小児の急性脳炎・脳症の発症数は年間約1000例以上と推定され、決してまれな病気ではない。今年度、全国急性脳炎・脳症調査（一次）の中間結果を示す。アンケート回収率が約50%の段階で、2005年、2006年それぞれ500例を超える症例が報告された。最も多いのはインフルエンザ脳症であり、近年インフルエンザの流行規模が大きくないにもかかわらず、2005年及び2006年はそれぞれ110例を超える発症が見られている。次いで多いのがHHV-6による急性脳炎・脳症であり、インフルエンザ脳症の約40%の発症頻度であった。また、ロタウイルスによる急性脳症が年平均約20例と多いのも特徴的である。従来多かった単純ヘルペス脳炎は今回の報告では約10例と少なかった。この理由として急性脳炎・脳症の多くは確定診断前にアシクロビルが使用されることもしばしばあるため、PCR法による確定診断がなされないか、されても陰性に終わった可能性も否定できない。また、1980-90年代に多かった麻疹脳炎や風疹脳炎が激減していたのも大きな変化である。一方、診断法の進歩により、HHV-6脳症、ロタウイルス脳症、アデノウイルスや、マイコプラズマによる脳炎・脳症およびムンプス脳炎などが報告されるようになった。今後、2次調査により各病原体別の臨床像を明らかにする予定である。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

小児科を標榜し入院施設のある病院2848施設に病因別の2005年、2006年急性脳炎・脳症調査表を送付した（1次調査）。現在、さらに詳細な2次調査を実施中。

（倫理面への配慮）今回の調査では、患

者が特定できるような情報は収集しなかった。

C. 研究結果

現在まだ中間調査結果の段階であるが、1次調査として、全2848施設のうち、約50%の1339施設から回答があった。症例有りの施設は、354施設であり、2年間の症例数は1085症例に達した。この回答率50%、年間症例数約500例という結果から、本調査は、従来の、小児における年間1,000例

の急性脳炎・脳症患者数（推定）とよく一致しており、信頼おける疫学調査となる可能性が高い。その概要を表1、図1、2に示した。インフルエンザ脳症は、110例以上、またHHV-6脳症は、40-50例に上った。また、ロタウイルス脳症が多く報告されたのも興味深い。今後さらに詳細な2次調査を進めていき、小児の急性脳炎・脳症の臨床像を明らかにしていきたい。

D. 考察

1. 病因では、①インフルエンザ、②HHV-6,7、③ロタウイルス、④マイコプラズマ、⑤ムンプスなどであり、約1/3が病因不明であった。
2. 罹患年齢では、HHV-6,7脳症では、0-1歳、インフルエンザ脳症では2-3歳、マイコプラズマでは年長児など各病因の罹患年齢層を反映していた。
3. HHV-6,7脳症では、有意に痙攣の頻度が高かった。
4. 予後は、致命率・後遺症を合わせて、ロタウイルス脳症の予後が悪かった。
5. 血液検査では、インフルエンザ脳症でAST・ALTなどの異常をしめす割合が高かった。ロタウイルス脳症ではBEの異常が特徴的であった。
6. CT,MR、SPECTなどの画像所見では、HHV-6,7脳症において、脳血流障害を示す頻度が高い傾向があった。
7. 各脳症において、「インフルエンザ脳症ガイドライン」に準じた治療が行われている現状が確認された。主治医のコメントでは有効との意見が多かった。

E. 結論

2005年および2006年における小児の急性脳炎・脳症の全国調査を実施し、合わせて1085例の報告があった（回収率47%）。ADEMを除くと473例（05）、477例（06）で、回収率から補正すると、以前からの推定患者数=約1,000例があらためて確認された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

（論文発表）

1. Okumura A, Kidokuro H, Itomi K, Maruyama K, Kubota T, Kondo Y, Itomi S, Uemura N, Natsume J, Watanabe K, Morishima T., Subacute encephalopathy: clinical features, laboratory data, neuroimaging, and outcomes, *Pediatr Neurol*, 2008; 38: 111-117.
2. Ichiyama T, Morishima T, Kajimoto M, Matsushige T, Matsubara T, Furukawa S. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 in influenza-associated encephalopathy. *Pediatr Infect Dis J*, 2007; 26: 542-544.
3. Fukumoto Y, Okumura A, Hayakawa F, Suzuki M, Kato T, Watanabe K, Morishima T. Serum levels of cytokines and EEG findings in children with influenza associated with mild neurological complications, *Brain Dev*, 2007; 29: 425-430.
4. Okumura A, Kidokuro H, Mizuguchi M, Kurahashi H, Hirabayashi Y, Morishima T, Watanabe K, The mildest form of acute necrotizing Encephalopathy associated with influenza A., *Neuropediatrics*, 2007; 37: 261-263

H. 知的財産権の出願・登録状況

特に無し

表1. 急性脳炎・脳症症例数一覧

()内は死亡例

	2005	2006
インフルエンザ脳症	119(2)	119(4)
HHV-8脳症	57	48(1)
単純ヘルペス脳炎	9	9
エンテロウイルス脳炎・脳症	8	11
麻疹脳炎	1	4
ムンプス脳炎	14	15
ロタウイルス脳症	18	23
風疹脳炎	0	1
アデノウイルス脳炎・脳症	11	10
日本脳炎	0	1
VZV脳炎・脳症	3	3
マイコプラズマ脳炎・脳症	6	24(1)
亜急性壊死性全脳炎(SSPE)	4	4
急性散在性脳脊髄炎	62	60
病因不明の急性脳炎・脳症	154(2)	140(3)
代謝異常を基盤とする感染脳症	7	7

図1. インフルエンザ脳症

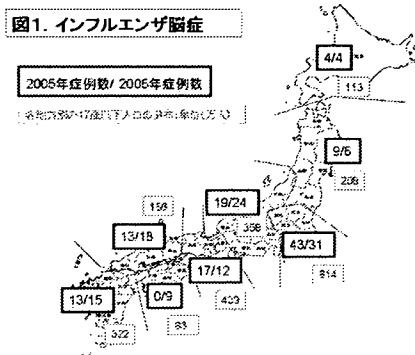
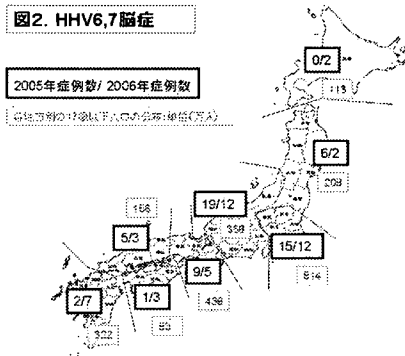


図2. HHV6,7脳症



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

主任研究者 高橋 幸利^{1,2}

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

成人非ヘルペス性急性辺縁系脳炎（non-herpetic acute limbic encephalitis, NHALE）における抗GluR ϵ 2抗体の役割を検討する目的で、抗GluR ϵ 2抗体陽性NHALE（陽性群53例）と抗GluR ϵ 2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-Whitney's U test, $p=0.02$ ）、髄液蛋白・IgGには差がなく、MRI-DWI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。

成人期発症のNHALEにおいて、抗GluR ϵ 2抗体の有無により、発病年齢・初発神経症状・臨床経過・髄液細胞数に違いが見られた。

研究協力者：山崎悦子¹、久保田裕子¹、池田浩子¹、今井克美¹、大谷早苗¹、高橋宏佳¹、美根潤¹、（国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター¹、岐阜大学医学部小児病態学²）

A. 研究目的

急性脳炎・脳症は、年間3100人前後日本で発生しているものと思われ、病態として分類すると、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・分類不能があると推定され、我々は②-④の病態では生体反応として自己免疫的機序が働いているのではないかという仮説の下、グルタミン酸受容体（GluR）に着目して、自己免疫介在脳炎の研究を行ってきた。

2007年日本神経学会において我々は、急性脳炎・脳症369症例から腫瘍合併例、再発例、慢

性例、膠原病合併例、インフルエンザ脳症、単純ヘルペスウイルスPCR陽性例などを除き、辺縁系症状で神経症状が始まった15歳以上の非ヘルペス性急性辺縁系脳炎（non-herpetic acute limbic encephalitis, NHALE）91例について抗GluR ϵ 2抗体を検討した。NHALEでは血清中抗GluR ϵ 2抗体（IgGまたはIgM）は急性期から慢性期にかけて約60%の症例に見られ、髄液中抗GluR ϵ 2抗体は急性期に約50%、回復期に約40%、慢性期に約30%と次第に陽性率が低下した。髄液中の抗GluR ϵ 2抗体は急性期でもかなり早い時期に出現していた。このような事実から我々は、血液中にできた抗GluR ϵ 2抗体が血液脳関門の破綻などにより中枢神経系に至り何らかの急性期脳炎症状に寄与するが、回復期・慢性期になると血液脳関門の回復により髄液中から消失する病態仮説を考えている（図1）。

今回我々は成人非ヘルペス性急性辺縁系脳

炎 (non-herpetic acute limbic encephalitis, NHALE) のうち、急性期に抗GluRe2抗体を測定できた69例について、抗GluRe2抗体の有無による臨床症状の違いを検討した。

B. 研究方法

抗GluR抗体測定目的で臨床情報ならびに血清・髄液などの検体送付を受けた急性脳炎・脳症369症例から腫瘍合併例、再発例、慢性例、膠原病合併例、インフルエンザ脳症、単純ヘルペスウィルスPCR陽性例などを除き、辺縁系症状で神経症状が始まった15歳以上のNHALE91例を先ず選択した。その中で急性期に抗GluRe2抗体を測定できた69例を、急性期-回復期における血清または髄液中抗GluRe2抗体が陽性の群 (53例) と、血清および髄液中の抗GluRe2抗体が陰性の群 (16例) に分けて、臨床症状・検査所見・予後を比較検討した。

血清・髄液中の抗GluRe2抗体は全長蛋白を抗原としたイムノブロット法で測定した。原則として、急性期は神経症状出現日 (0病日) ~ 20病日、回復期は21-60病日、慢性期は61病日~とした。

(倫理面への配慮)

倫理委員会にて承認された方法で同意を得た後、匿名化して症例情報を検討した。

C. 研究結果

1. 臨床特徴

陽性群は男-19症例、女-34症例で、陰性群は男-9症例、女-7症例であった。陽性群は女性がやや多いが、有意差は認めなかった (Fisher's exact probability test, $p=0.12$) 。

発病年齢は陽性群 31.5 ± 14.1 歳、陰性群 45.6 ± 21.1 歳と陽性群が有意に若年で (Mann-Whitney's U test, $p=0.01$)、陽性群の74.5%は15-34歳であった。発病年齢別に抗GluRe

2抗体陽性患者の割合を見ると、15-44歳で80%以上と高値であったが、50歳以上では50%未満となった (図2)。先行感染症は陽性群で66.0%、陰性群で56.3%に認め、有意差はなかった。

先行する感染症等からNHALEとしての神経症状出現までの日数は、陽性群 6.1 ± 4.7 日、陰性群 8.4 ± 8.1 日と陽性群で短い傾向が見られたが有意差はなかった。NHALEとしての初発神経症状は、陽性群では精神症状 (言動の異常) が最も多かった。初発神経症状としてのけいれんは陽性群より陰性群に有意に多いことが分かった。

神経症状出現後の急性期の症状としてのけいれんは、陽性群71.2%、陰性群87.5%に見られ、有意差はなかったが、陽性群では神経症状出現後 4.1 ± 5.9 日、陰性群では 1.6 ± 4.8 日でけいれんが出現し、陽性群で遅いことが分かった (Mann-Whitney's U test, $p=0.007$)。急性期の症状としてのけいれん重積は、陽性群70.6%、陰性群87.5%に見られ、陽性群では神経症状出現後 5.3 ± 5.2 日、陰性群では 0.3 ± 0.5 日で出現し、陽性群で遅いことが分かった (Mann-Whitney's U test, $p=0.005$) 。

2. 検査所見

髄液検査では、髄液細胞数が陽性群では陰性群より有意に多いが (Mann-Whitney's U test, $p=0.02$)、髄液蛋白・IgGには有意差がなかった。

MRI画像検査のDWIでは、陽性群35.3%、陰性群63.6%に所見が見られ、FLAIRでは陽性群43.9%、陰性群64.3%に所見が見られたが、有意差はなかった。

3. 予後

ADLはBarthel scoreで、てんかん発作、精神症状、知的障害、記憶障害、運動障害の予後は表1に示すスコアで評価し、陽性群と陰性群間で比較検討した。陽性群のBarthel sc