

oreは $17.8 \pm 4.8/20$ で、てんかん発作評価は $3.2 \pm 1.2/4$ 、精神症状評価は $1.6 \pm 0.7/2$ 、知的障害評価は $4.0 \pm 1.6/5$ 、記憶障害評価は $1.1 \pm 0.8/2$ 、運動障害評価は $2.5 \pm 0.9/3$ であった。陰性群のBarthel scoreは $16.6 \pm 6.4/20$ で、てんかん発作評価は $3.5 \pm 0.9/4$ 、精神症状評価は $1.5 \pm 0.9/2$ 、知的障害評価は $3.7 \pm 1.6/5$ 、記憶障害評価は $1.1 \pm 0.9/2$ 、運動障害評価は $2.3 \pm 1.1/3$ であった。すなわち、ADLや運動機能、てんかん・精神症状・知的な面での障害は、自己抗体の有無とは無関係に軽いが、記憶の面での障害が強いことが分かった。てんかん発作・記憶障害については陽性群でスコアが低く、障害が強い傾向を示したが、両群で有意差はなかった。

急性期入院期間（日数）は陽性群（ 82.4 ± 74.1 日）と陰性群（ 102.8 ± 90.2 日）で有意差はなかった（Mann-Whitney's U test, $p=0.60$ ）。死亡率は、陽性群（7.5%）と陰性群（12.5%）で有意差はなかった（Mann-Whitney's U test, $p=0.45$ ）。

抗GluRe2抗体のエピトープ解析は髄液中の抗GluRe2抗体陽性の4例で行い、4例とも髄液でN末エピトープを認めた。

D. 考察

15歳以上の成人期発症のNHALE69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、臨床症状等を比較検討した（図3）。

抗GluRe2抗体陽性NHALEは15-34歳程度の若年成人が75%を占め、若年成人NHALEの80%以上が抗GluRe2抗体陽性で、抗GluRe2抗体は若年成人NHALEの主たる原因となっている可能性があることが分かった。これまでの脳炎・脳症における自己抗体として報告のある抗VGKC抗体、抗NAE抗体、抗Hu抗体陽性症例に

比べて若年であり、自己抗体ごとに好発年齢帯が異なり、自己免疫介在性NHALEに關与する自己抗体には年齢依存性の特徴があると思われた。

抗GluRe2抗体陽性NHALEの典型的臨床経過は、感染などの先行症状から6.1日で精神症状（言動の異常）が発症することが多く、その後4.1日でけいれんが出現し、5.7日でけいれん重積に陥っていくことが分かった。一方抗GluRe2抗体陰性NHALEは先行症状から8.4日でけいれん・けいれん重積で発症することが多いことが分かった。今後抗GluRe2抗体がどのような機序で言動の異常を起こしうるのか？どのような機序でけいれんを起こりにくくするのか？検討する必要がある。

検査所見では、抗GluRe2抗体陽性NHALEは髄液細胞増多が強く、MRIにおける画像所見はDWI（35.3%）、FLAIR（43.9%）ともに抗GluRe2抗体陰性NHALEより出現頻度が少ない特徴があるが、抗GluRe2抗体の髄液細胞数・画像所見への影響等を今後基礎的に検討する必要がある。

陽性群陰性群ともに、ADLや運動機能、てんかん・精神症状・知的な面での障害は著しくないが、記憶の面での障害が強いことが分かった。抗GluRe2抗体はNHALEの発症に關与するが、予後には大きな影響を与えないように思われる。

E. 結論

成人期発症のNHALEにおいて、抗GluRe2抗体の有無により、発症年齢・初発神経症状・臨床経過・髄液細胞数の違いが見られた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Fukaya K, Hisao Nagata, Takumi Yoshimura, Toshiyo Tamura, Osamu Tanaka, Yukitoshi Takahashi, Mituya Uchida, DEVELOPMENT OF WEARABLE AIRBAGS FOR FALLS ON THE LEVEL FLOORS, Proceedings of International Conference on Slips, Trips and Falls 2007: From Research to Practice, in press.
2. Ishikawa N, Go Tajima, Sumio Hyodo, Yukitoshi Takahashi, Masao Kobayashi, Detection of autoantibodies against NMDA-type glutamate receptor in a patient with recurrent optic neuritis and transient cerebral lesions, *Neuropediatrics*, in press.
3. Kimura A, T. Sakurai, Y. Suzuki, Y. Hayashi, I. Hozumi, O. Watanabe, K. Arimura, Y. Takahashi, T. Inuzuka, Autoantibodies against glutamate receptor $\epsilon 2$ subunit detected in a subgroup of patients with reversible autoimmune limbic encephalitis, *Eur Neurol*. 2007; 58(3):152-158.
4. Kubota M, Yukitoshi Takahashi, Steroid-responsive chronic cerebellitis with positive glutamate receptor delta 2 antibody. *J Child Neurology*, in press.
5. Matsuo M, Yukitoshi Takahashi, Kazuto Taniguchi, Kazuya Sasaki, Yuhei Hamasaki, Epilepsia partialis continua with anti-GluR antibodies and sensory deficits, *Journal of Child Neurology*, in press. -A - Decision on Manuscript ID JCN-2007-02-0015
6. Miyazaki M., Yoshino A., Teraishi T., Nomura S., Nemoto H., Takahashi Y. Encephalitis of unknown etiology with anti-GluR $\epsilon 2$ autoantibody, showing divergent neuroradiologic and clinical findings, *Eur Neurol*, 2007; 57: 111-113.
7. Nakajima H, Mitsuaki Hosoya, Yukitoshi Takahashi, Kuniko Matsuyama, Muneyoshi Tagami, Simon Ishida, Daisuke Furutama, Masakazu Sugino, Fumiharu Kimura, Kei-ichi Shinoda, Toshiaki Hanafusa, A chronic progressive case of enteroviral limbic encephalitis associated with autoantibody to glutamate receptor $\epsilon 2$, *Eur Neurol*, 2007; 57: 238-240.
8. Okamoto S, Teruyuki HIRANO, Yukitoshi TAKAHASHI, Taro YAMASITA, Eiichiro UYAMA, Makoto UCHINO, Paraneoplastic limbic encephalitis caused by ovarian teratoma with autoantibodies to glutamate receptor, *Internal Medicine*, 2007; 1019-1022.
9. Okanishi T, Tetsuya Kibe, Yukitoshi Takahashi, Yoshiaki Saito, Yoshihiro Maegaki, Kenji Yokochi, Multifocal cortical lesions in acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures, *Brain & Development*, *Brain & Development* 2007; 29: 590-594.
10. SAITO Y, Yoshihiro MAEGAKI, Riina OKAMOTO, Kaeko OGURA, Masami TOGAWA, Yukiko NANBA, Takehiko INOUE, Yukitoshi TAKAHASHI, Kousaku OHNO, Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures: case reports of this unusual post-encephalitic epilepsy, *Brain & Development*, 2007; 29: 147-156.
11. Shiihara T, Mitsuhiro Kato, Akihiro Konno, Yukitoshi Takahashi, Kiyoshi Hayasaka, Acute cerebellar ataxia and consecutive cerebellitis produced by glutamate receptor $\delta 2$ autoantibody, *Brain & Development*, 2007; 29: 254-256.
12. Shimokaze T, Mitsuhiro Kato, Yozo Yoshimura, Yukitoshi Takahashi, Kiyoshi Hayasaka, A case of acute cerebellitis accompanied by autoantibodies against glutamate receptor $\delta 2$, *Brain & Development*, 2007; 29: 224-226.
13. Takahashi Y, Epitope of autoantibodies to NMDA-receptor in paraneoplastic limbic encephalitis, *Annals of Neurology*, in press.
14. Takahashi Y, Hisashi Mori, Masayoshi Mishina, Masahiko Watanabe, Naomi Kondo, Jiro Shimomura, Yuko Kubota, Kazumi Matsuda, Katsuyuki Fukushima, Naohide Shiroma, Noriyuki Akasaka, Hiroshi Nishida, Atsushi Imamura, Hiroo Watanabe, Nobuyoshi Sugiyama, Makoto Ikezawa, Tateki Fujiwara, Autoantibodies to NMDA-type GluR $\epsilon 2$ in patients with Rasmussen's encephalitis and chronic progressive epilepsy partialis continua, *Epilepsia* in press.
15. Yoshino A, Yoshie Kimura, Masaaki Miyazaki, Tetsuo Ogawa, Aki Matsumoto, Sochiro Nomura, Hideaki Nemoto, Yukitoshi Takahashi, Limbic encephalitis with autoantibodies against the glutamate receptor epsilon 2 mimicking temporal lobe epilepsy, *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 2007; 61: 335.
16. 高橋幸利、西村成子、角替央野、大谷英之、四家達彦、二階堂弘輝、小田望、江川潔、池田浩子、自己免疫反応から見たてんかん予防・治療の可能性、*臨床精神薬理*、2007; 10: 607-616.
17. 高橋幸利、てんかんの免疫分子病態、*Medical Science Digest*, 2007; 33: 793-795.
18. 菊地正広、渡邊周永、高橋幸利、小児非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の1例、*脳と発達*、2007; 39: 221-225.
19. 和田裕子、高橋竜一、柳原千枝、西村 洋、

- 高橋幸利、急性期の大量ステロイド投与が奏効した抗グルタミン酸受容体抗体陽性の非ヘルペス性脳炎の1例、Brain and Nerve, 2007; 59: 527-532.
20. 小野陽一、藤川顕吾、高橋幸利、大谷恭平、宮田信司、寺田整司、黒田重利、抗 GluR ϵ 2 抗体陽性の成人発症 hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome の1例、精神医学、2007; 49: 401-405.
 21. 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.
 22. 杉山延喜、松田晋一、小池隆志、小林隆、兵頭裕美、佐々木真理子、森本克、新村文男、太田和代、高橋幸利、王康雅、麻疹・風疹混合ワクチン接種後に発症した急性小脳失調症・opsoclonus-myoclonus syndrome の1例、小児感染免疫、2007; 19: 183-187.
 23. 加藤裕司、中里良彦、田村直俊、富岳亮、島津邦男、高橋幸利、持続性部分てんかん、動作性ミオクローヌスが持続した抗グルタミン酸受容体抗体陽性の自己免疫性脳炎、臨床神経学、2007; 47: 429-433.
 24. 高橋幸利、山崎悦子、2. 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.
 25. 木村暁夫、保住 功、高橋幸利、犬塚貴、抗 GluR ϵ 2 抗体陽性成人急性脳炎患者の臨床的特徴ならびに免疫組織学的解析、医学の歩み、2007; 223: 300-301.
 26. 平野恵子、愛波秀男、矢野正幸、渡邊誠司、奥村良法、高橋幸利、tacrolimus が奏効した自己免疫性脳炎の1例、脳と発達、2007; 39: 436-439.
 27. 新堂晃大、伊井裕一郎、佐々木良元、高橋幸利、米田 誠、葛原茂樹、血清と髄液中の抗グルタミン酸受容体 ϵ 2 抗体が陽性で非ヘルペス性急性辺縁系脳炎様の症状を呈した橋本脳症の1例、臨床神経学、2007; 47: 629-634.
 28. 高橋あんず、瀬島斉、吉岡誠一郎、岸和子、高橋幸利、山口清次、グルタミン酸受容体 ϵ 2 (GluR ϵ 2) 抗体陽性を示したミオクローニー失立発作てんかんの男児例、脳と発達、2008; 40: 38-41.
 29. 富岡志保、下野昌幸、加藤絢子、高野健一、塩田直樹、高橋幸利、グルタミン酸受容体 (GluR) 抗体が陽性であった髄膜脳炎の16歳男児例、脳と発達、2008; 40: 42-46.
 30. 高橋幸利、山崎悦子、久保田裕子、西村成子、角替央野、池田浩子、高橋宏佳、美根潤、大谷早苗、藤原建樹、脳炎における抗 GluR 抗体の意義、臨床神経学、2007; 47: 848-851.
 31. 稲次洋平、鈴木秀和、呉城珠里、豊増麻美、原秀憲、長谷川隆典、西郷和真、三井良之、楠進、高橋幸利、右不全麻痺と失語症で発症した抗 GluR 抗体陽性非ヘルペス性辺縁系脳炎の1例、大阪てんかん研究会雑誌、2007; 17: 17-20.
 32. 高橋幸利、山崎悦子、西村成子、角替央野、藤原建樹、急性非ヘルペス性脳炎-自己免疫的アプローチ-、Neuroinfection, in press.
 33. 高橋幸利、西村成子、角替央野、急性辺縁系脳炎におけるグルタミン酸受容体自己免疫の病態、Clinical Neuroscience, in press.
 34. 永井勅久、川尻真和、伊賀瀬道也、高橋幸利、小原克彦、三木哲郎、長期の人工呼吸管理後軽快した重症非ヘルペス性辺縁系脳炎の1例、神経内科 2008; 68巻 3号、印刷中.
 35. 高橋幸利、久保田裕子、山崎悦子、松田一己、ラスムッセン脳炎と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎、臨床神経学、印刷中.
 36. 高橋幸利、山崎悦子、長尾雅悦、小出信雄、宇留野勝久、遠山潤、岡田久、渡辺宏雄、樋口嘉久、高田裕、夫敬憲、馬場啓至、村木幸太郎、田中滋己、湯浅龍彦、須貝研司、急性脳炎の後遺症に関する調査、-ADL・てんかん発作・知的障害・精神障害・記憶障害・運動障害-、Neuroinfection, in press.
2. 学会発表
 1. 高橋幸利、山崎悦子、久保田裕子、西村成子、角替央野、藤原建樹、シンポジウム 神経疾患と自己抗体、脳炎における抗 GluR 抗体の意義、第 48 回日本神経学会、2007年5月16日-18日、名古屋.
 2. 高橋幸利、てんかんと自己免疫、第 27 回日本小児神経学会東海地方会、2007年7月28日、名古屋.
 3. 高橋幸利、山崎悦子、西村成子、角替央野、藤原建樹、急性非ヘルペス性脳炎-自己免疫的アプローチ-、シンポジウム「ADEM および小児/若年女性に好発し痙攣重積を特徴とする急性非ヘルペス性脳炎特殊型」、第 12 回日本神経感染症学会学術集会、2007年10月12-13日、福岡.
 4. 高橋幸利、てんかんの自己免疫的アプローチ、第 42 回日本小児神経学会近畿地方会、2007年10月20日、高槻.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
2008年3月18日現在なし
 2. 実用新案登録
なし

3. その他

なし

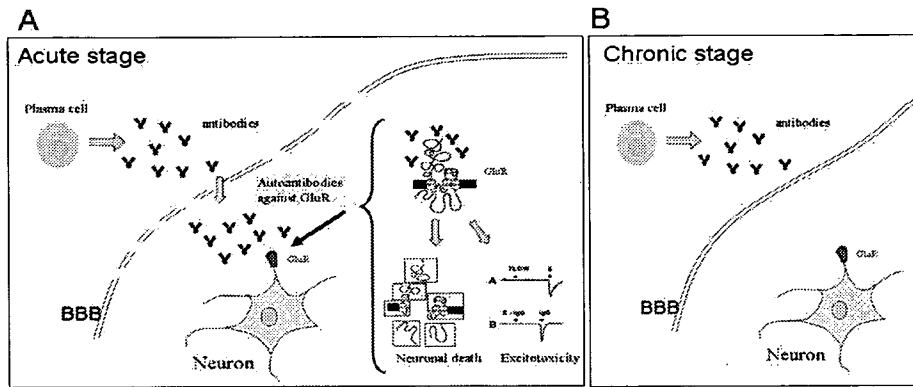


図1. 急性辺縁系脳炎・脳症における抗GluR2抗体の関与仮説

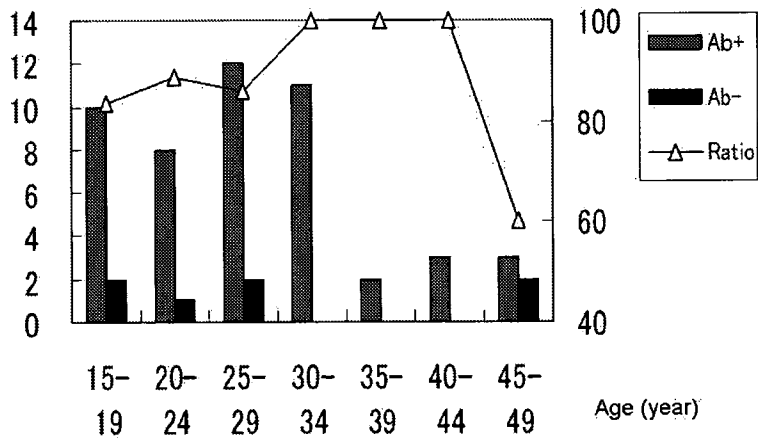
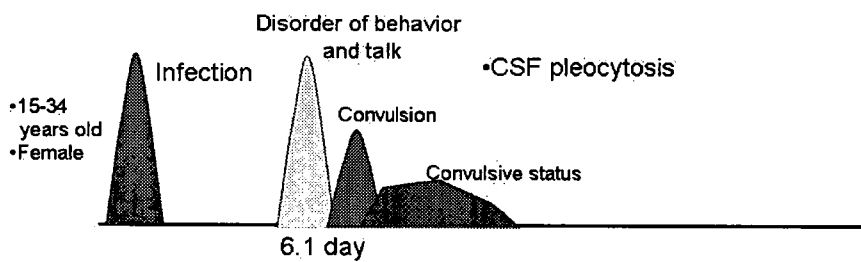


図2. 発病年齢とGluR2抗体陽性率

表1. 後遺症の評価基準 (てんかん発作・精神症状・知的障害・記憶障害・運動障害)

後遺症	各スコアと状態											
てんかん発作	0	日単位：毎日発作がある	1	週単位：週に数回発作がある	2	月単位：月に数回発作がある	3	年単位：年に数回発作がある(数年にも一回も含める)	4	発作はない		
精神症状	0	精神症状のため日常生活が自立困難	1	精神症状はあるが日常生活は自立可能	2	精神症状はない						
知的障害	0	最重度 (IQ/DQ < 19)	1	重度 (IQ/DQ = 34-20)	2	中等度 (IQ/DQ = 49-35)	3	軽度 (IQ/DQ = 69-50)	4	境界 (IQ/DQ = 79-70)	5	正常 (IQ/DQ ≥ 80)
記憶障害	0	記憶障害のため日常生活が自立困難	1	記憶障害はあるが日常生活は自立可能	2	記憶障害はない						
運動障害	0	四肢麻痺	1	障害があるが自力移動可能(はいはい・伝い歩きなど)	2	支えなく歩行できるが走れない	3	運動障害はない				

A. NHALE with autoantibodies against GluRε2



B. NHALE without autoantibodies against GluRε2

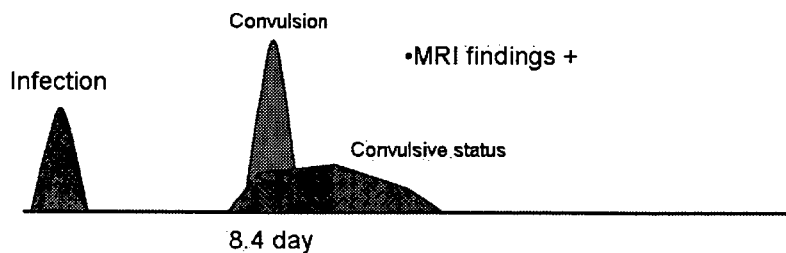


図3. 成人急性辺縁系脳炎・脳症における臨床症状・検査所見と抗GluRε2抗体

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

奇形腫を伴う傍腫瘍性辺縁系脳炎の臨床的検討

分担研究者 熊本 俊秀 大分大学医学部 教授

研究要旨

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。本疾患の臨床像示す若年女性の脳炎においては、早期に奇形腫の検索を進める必要がある。

共同研究者

岡崎敏郎、木村成志、花岡拓哉、麻生泰弘、増田曜章、迫祐介、荒川竜樹

A. 研究目的

近年、若年女性における卵巣奇形腫に伴う傍腫瘍性辺縁系脳炎が多く報告され注目されている¹⁻⁷。これらの症例の多くは腫瘍摘出術により症状が改善し、抗EFA6A抗体や抗NMDA受容体（NMDAR）抗体などの海馬神経細胞膜に対する自己抗体が検出されることから、病態に腫瘍に伴う免疫学的機序が考えられている。この疾患の臨床的特徴を明らかにすることは、早期診断および治療を可能にするために重要であり、過去の報告例に自験例を含めて検討した。

B. 研究方法

2007年11月までに国内外で報告された自験例1例を含む奇形腫を伴う傍腫瘍性辺縁系脳炎31例の臨床症状、髄液所見、画像所見、治療法、腫瘍の部位、病理組織所見、自己抗体、後遺症について検討した。

（倫理面への配慮）

自験例は同意を得た後、症例情報を検討した。

C. 研究結果

患者は、全例が10～30歳代（平均26.3歳）の若年女性であった。臨床症状は、精神症状、痙攣、不随意運動、意識障害、記憶障害の順に頻度が高く、通常の辺縁系脳炎症状に加えて不随意運動や自律神経症状を伴うことが特徴的であった（図1）。各症状の詳細は、精神症状では異常言動、幻覚、妄想が多く、痙攣では強直性、間代性、強直間代性などの全般性痙攣が多かった。不随意運動では、口・顔面の不随意運動が多く見られる傾向があった。記載のあった27例中19例（70%）で経過中に人工呼吸器管理を必要とした。呼吸障害の原因として、痙攣重積に対する鎮静薬による呼吸抑制や疾患による中枢性低換気が推測されているが、中枢性低換気と診断されたのは12例（45%）であった。髄液所見は、88%で細胞数が軽度増加（5～50/ μ l）したが、蛋白は69%が正常であった（図2）。頭部MRIは53%が正常であり、異常所見、とくにT2強調画像またはFLAIR画像で側頭葉の高信号域が75%に認められた。ガドリニウム造影効果を認めたものは3例のみであった。脳血流シンチグラムは10例で施行され、正常は50%で、残りの半数に前頭葉や側頭葉の血流増加または低下などの異常所見を認めた。治療法は様々であったが、多

くの症例でステロイド療法が施行され、抗ウイルス薬、免疫グロブリン大量療法や血漿交換療法が併用された症例もあった(図3)。腫瘍摘出は25例(86%)で施行され、その時期は記載のあった14例では脳炎発症後平均6ヶ月であった。摘出された腫瘍は全て奇形腫であり、発生部位は卵巣が28例(93%)、前縦隔が2例(7%)であり、組織型は成熟型が19例(63%)、未熟型が11例(37%)であった。免疫療法や腫瘍摘出術により多くの症例は後遺症なく改善したが、11例(35%)で軽度の記憶障害、見当識障害、認知障害、痙攣などの後遺症を認め、植物状態や死亡は3例のみであった(図4)。後遺症を認めた症例に共通する臨床所見はとくになかった。また、後遺症の頻度と腫瘍の組織型の関連では、成熟型で少ない傾向があった(図5)。発症に関連している可能性のある自己抗体は、抗EFA6A抗体、抗NMDAR抗体、抗GluR抗体が多く、既存の抗神経抗体はほとんど陰性であった(図6)。自験例では抗GluR ϵ 2抗体が陽性であったが、抗EFA6A抗体と抗NMDAR抗体に関しては検討中である。患者の血清または髄液を用いた免疫組織学的検討は11例で行われており、海馬の細胞膜が陽性となることが多いのに対して、自験例では小脳顆粒細胞が陽性であったことが特徴的であった。

D. 考察

今回、これまで報告のあった奇形腫に伴う傍腫瘍性辺縁系脳炎について臨床的検討を行ったが、比較的共通した臨床像を呈することが示された。その特徴としては、(1)前駆症状として感冒症状がある。(2)統合失調症様の異常言動、記憶障害、抑うつ、不安、性格変化、不穏、妄想、幻覚などの精神症状に加えて四肢および顔面の不随意運動や血圧・脈拍の変動や発汗などの自律神経症状が出現する。(3)全般性痙攣発作を伴う。(4)痙攣重積に対する鎮静や中枢性低換気により人工呼吸管理を必要とする。(5)髄液検査では軽度の単核球主体の細胞増多が見られるが蛋白は正常のことが多い。(6)頭部MRIでは約半数が正常である

が、異常所見を認めるものは側頭葉または前頭葉にT2強調およびFLAIR画像で高信号域を示す。(7)ステロイド、免疫グロブリン、血漿交換などの免疫療法や腫瘍摘出術が有効であり、ほとんどの症例が後遺症なく改善する。(8)過半数の例で腫瘍は卵巣に発生するが、組織は成熟型と未熟型がみられる、などが挙げられる。また、今回の我々の検討では、後遺症は35%に認められるものの軽症であり、植物状態や死亡例は3例のみであった。さらに腫瘍組織が成熟型である方が未熟型よりも後遺症が少ないことが示唆された。前縦隔の奇形腫はこれまで自験例を含め2例しか報告がないが、臨床的には卵巣のものと相違はなかった。

今回検討した奇形腫に伴う傍腫瘍性辺縁系脳炎の特徴は、若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎(AJFNHE)に類似しており、その異同が問題となる。IizukaらのAJFNHEの4例での検討では3例に卵巣奇形腫が指摘され、亀井らのAJFNHEの12例の検討では2例に卵巣奇形腫との関連が認められたことから、AJFNHEの中に卵巣奇形腫に伴って発症する一群が存在する可能性が考えられている²⁾。³⁾AJFNHEおよび奇形腫に伴う傍腫瘍性辺縁系脳炎では各々GluR ϵ 2やNMDARのNR1/NR2 heteromersに対する抗体が疾患特異的に検出され、また、腫瘍組織中にもNR2 subunitsを認める¹⁾ことが報告され、ともに病態とともに自己免疫機序が関与し、とくに抗NMDAR抗体がその中心をなすことが示唆されている¹⁾。しかし、抗GluR ϵ 2抗体は、同抗体が陽性であった症例で腫瘍成分に反応を示さなかったため疾患特異性はないとする報告もある⁵⁾。いずれにしても2つの疾患は臨床症状および病態は類似しているが、奇形腫を伴う点で区別されると考えられた。また、自験例においても抗NMDAR抗体を検討する必要があるが、この抗体は海馬神経細胞に陽性反応がみられている。しかし、自験例の血清および髄液の免疫染色では過去の報告と異なり小脳顆粒細胞が陽性であったことから、新たな抗体が関与している可能性も考えられた。

E. 結論

奇形腫に伴った傍腫瘍性辺縁系脳炎は、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。本疾患の臨床像示す若年女性の脳炎においては、早期に奇形腫の検索を進める必要がある。

参考文献

1. Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, et al: Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol.* 2007; 61:25-36.
2. Iizuka T, Sakai F, Ide T, et al: Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. *Neurology.* 2008;70:504-511.
3. 森田昭彦、亀井 聡、平良直人ら: 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) : 卵巣奇形腫との関連についての検討. *Neuroinfection(会)* 2007;12:208.
4. Seki M, Suzuki S, Iizuka T, et al: Neurological response to early removal of ovarian teratoma in anti-NMDAR encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:324-326.
5. Okamoto S, Hirano T, Takahashi Y, et al: Paraneoplastic limbic encephalitis caused by ovarian teratoma with autoantibodies to glutamate receptor. *Intern Med* 2007;46:1019-1022.
6. Koide R, Shimizu T, Koike K, Dalmau J: EFA6A-like antibodies in paraneoplastic encephalitis associated with immature

ovarian teratoma: a case report. *J Neurooncol* 2007;81:71-74.

7. Dadparvar S, Anderson GS, Bhargava P, et al: Paraneoplastic encephalitis associated with cystic teratoma is detected by fluorodeoxyglucose positron emission tomography with negative magnetic resonance image findings. *Clin Nucl Med* 2003;28:893-896.

F. 研究発表

1. 論文発表

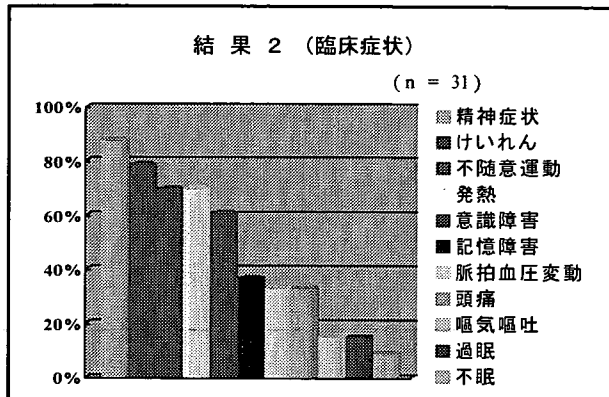
- 1) Okazaki T, Kumamoto T, Uemura J, Arakawa R, Kimura N, Hazama Y, Nakamura K, Tanaka K, Takahashi T: TParaneoplastic limbic encephalitis with mediastinal teratoma (submitting)

2. 学会発表

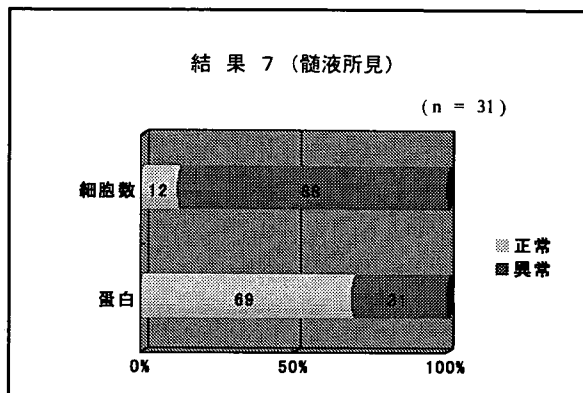
- 1) 花岡拓哉, 岡崎敏郎, 迫 祐介, 中村憲一郎, 木村成志, 荒川竜樹, 熊本俊秀: 限局性の病変を呈する無菌性髄膜脳炎の臨床的検討. 第48回日本神経学会総会、2007.5.16、名古屋.
- 2) 花岡拓哉、加隈香苗、麻生泰弘、増田曜章、岡崎敏郎、迫 祐介、荒川竜樹、木村成志、熊本俊秀: 単核球優位の脳脊髄液細胞数増加を呈した細菌性髄膜炎の一例. 第12回日本神経感染症学会、2007.10.12、福岡.

G. 知的財産権の出願・登録状況

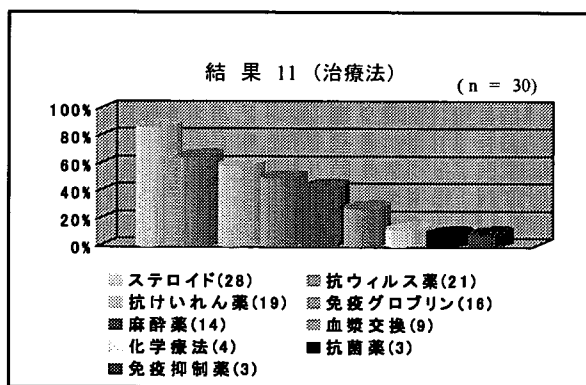
なし



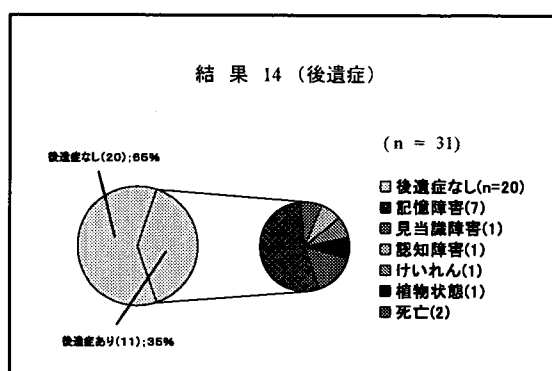
【図 1】



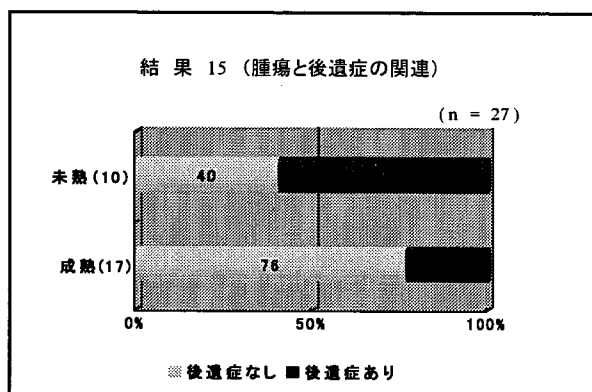
【図 2】



【図 3】



【図 4】



【図 5】

結果 17 (自己抗体)

自己抗体	陽性/測定
抗EFAG6抗体	2/2例
抗NMDAR抗体	12/12例
抗GluR抗体	2/2例
抗VGKC抗体	1/16例
抗Yo抗体	2/21例
抗Ri抗体	1/20例
抗Hu抗体	0/25例
抗Tr抗体	0/24例
抗Ma抗体	2/23例
抗CV2抗体	0/23例
Amphiphysin抗体	0/20例

【図 6】

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の病態

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

研究要旨

単純ヘルペス脳炎(HSVE)、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎(NHALE)、および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)の病態は未だ十分に明らかにされていない。2007年にDalmauらによって、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(Ann Neurol 2007; 61: 25-36)が報告され、この脳炎の、精神症状や記憶障害、痙攣、顔や手のジスキネジー、自律神経障害を呈し、経過中にしばしば人工呼吸器管理を要するという臨床像は、AJFNHEとして報告されている一連の群の臨床像と類似している。今回、当施設にてAJFNHEと診断した14症例における抗グルタミン酸受容体(GluR)抗体の検出と卵巣腫瘍の有無を検討した。抗GluR抗体は $\epsilon 2$ と $\delta 2$ 抗体を定性的に検出した。

12例中8例で抗グルタミン酸受容体 $\epsilon 2$ 抗体は陽性で、11例中7例で抗グルタミン酸受容体 $\delta 2$ 抗体は陽性だった。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、成熟奇形腫だった。これらの4症例における髄液の抗グルタミン酸受容体 $\epsilon 2$ 抗体は4例中3例で陽性で、 $\delta 2$ 抗体は4例中2例で陽性だった。Dalmauらの報告では脳炎の発症から卵巣腫瘍の診断までの期間が発症後4ヵ月までの間に分布しているのに対して、自験4例では分布が幅広い点が異なるが、緩徐に発育する良性腫瘍では病変が微小な場合に通常のスクリーニング検査をすり抜けてしまう可能性が考えられ、核出術では一部の腫瘍組織が残存してしまう可能性が考えられた。これまでにAJFNHEと診断された症例の一部が、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。

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)の病態は未だ十分に明らかにされていない。2007年にDalmauらによって、卵巣奇形腫に合併する抗グルタミン酸受容体(GluR)抗体関連脳炎(Ann Neurol 2007; 61: 25-36)が報告された。この脳炎でみられる、精神症状や記憶障害、痙攣、顔や手のジスキネジー、自

律神経障害を呈し、経過中にしばしば人工呼吸器管理を要するという臨床像は、AJFNHEとして報告されている一連の群の臨床像と極めて類似している。このため、AJFNHEと診断した自験14症例におけるGluR抗体の検出と卵巣腫瘍の有無を検討した。

B. 研究方法

対象は、自施設において1997から2007年の間

に経験したAJFNHE 14例で、抗GluR抗体の検出の有無と、発症から現在までの臨床経過および画像所見を検討した。抗GluR抗体の検出は、既報の方法に従いε2とδ2抗体を定性的に検討した。

(倫理面への配慮)

対象例は全例、本研究への導入についての承諾書を得て、自施設の臨床研究に対する倫理委員会の許可を得ている。

C. 研究結果

(1)抗GluR抗体の検出頻度

抗GluR ε2抗体の陽性率は66.7% (8例/12例)で、δ2抗体の陽性率は63.6% (7例/11例)だった。

(2)卵巣腫瘍の有無

14例中4例で、卵巣腫瘍との関連を確認することができた。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10年6ヵ月の間に分布していた。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嚢胞奇形腫であった。これらの4症例における髄液の抗GluR ε2抗体の陽性率は75% (3例/4例)で、δ2抗体の陽性率は50.0% (2例/4例)だった。

D. 考察

本年、飯塚らがAJFNHEと臨床診断した抗グルタミン酸受容体脳炎の4症例を報告した (Neurology 2008; 70, 504-511)。症例は全例女性で、17歳から33歳の間に分布していた。4例とも感冒症状が前駆し、その後、精神症状や記憶障害、不随意運動などを呈し、4例中3例で痙攣を認めている。4例中3例で人工呼吸器管理を要した。4例中3例で卵巣腫瘍を認め、組織型は3例とも成熟嚢胞奇形腫だった。GluRのNR1/NR2 heteromerに対する自己抗体は卵巣腫瘍を認めた3例で陽性だった。

Dalmauらの報告では、脳炎の発症から卵巣腫瘍の診断までの期間が発症後4ヵ月までの間に分布しているのに対して、自験4例では分布が幅広い点が異なる。しかし、緩徐に発育する良性腫瘍では、病変が微小な場合に通常のスクリーニング検査をすり抜けてしまう可能性が考えられ、核出術では一部の腫瘍組織が残存してしまう可能性が考えられた。

E. 結論

これまで、AJFNHEと診断された症例の一部が、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含まれる可能性がある。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン作成委員会(糸山泰人, 亀井 聡, 細矢光亮, 志賀裕正, 佐藤 滋). 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン. 医学書院, 東京, 2007.
- 2) 亀井 聡: 成人単純ヘルペス脳炎の最近の動向. ヘルペス脳炎—診療ガイドラインに基づく診断基準と治療指針(編:日本神経感染症学会). pp. 62-74, 中山書店, 東京, 2007.
- 3-1) 亀井 聡: 細菌性髄膜炎. 内科学第9版(矢崎義雄, 小俣政男, 水野美邦ほか編). pp. 1819-1821, 朝倉書店, 東京, 2007.
- 3-2) 亀井 聡: 結核性髄膜炎. 内科学第9版(矢崎義雄, 小俣政男, 水野美邦ほか編). pp. 1822, 朝倉書店, 東京, 2007.
- 3-3) 亀井 聡: 脳膿瘍. 内科学第9版(矢崎義雄, 小俣政男, 水野美邦ほか編). pp. 1822-1823, 朝倉書店, 東京, 2007.
- 3-4) 亀井 聡: 静脈洞感染症. 内科学第9版(矢崎義雄, 小俣政男, 水野美邦ほか編). pp. 182

- 3,朝倉書店,東京,2007.
- 3-5) 亀井 聡: 脊髄硬膜外膿瘍. 内科学第9版 (矢崎義雄, 小俣政男, 水野美邦ほか編). pp. 1823-1824, 朝倉書店,東京,2007.
- 3-6) 亀井 聡: その他の細菌感染症. 内科学第9版(矢崎義雄, 小俣政男, 水野美邦ほか編). pp.1824, 朝倉書店,東京,2007.
- 4) 亀井 聡: 中枢神経系感染症. 新感染症学 (上)—新時代の基礎・臨床研究—. 日本臨床65 (増刊号2),215-219,2007.
- 5) 亀井 聡: 治療の最前線(7). 脳の感染症. 単純ヘルペス脳炎. Brain Medical 19(3), 211-218, 2007.
- 6) 亀井 聡: 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン. Asahi Medical 36(10) , 78-82, 2007.
- 7) 亀井 聡: 非ヘルペス性辺縁系脳炎(NHLE)における臨床からみた病態について. Neuroinfection 12(1), 48-52, 2007.
- 8) 亀井 聡: 診療ガイドラインからみた細菌性髄膜炎の治療. 神経治療学 24(6), 653-657, 2007
- 9) 亀井 聡: 細菌性髄膜炎の治療ガイドライン. Ann Review 神経2008, pp 109-115,中外医学社, 東京, 2008 .

2. 学会発表

<シンポジウム>

- 1) 亀井 聡: 単純ヘルペス脳炎に対する治療戦略. 第29回日本大学医師会学術奨励賞受賞記念講演, 東京, 2007, 5.
- 2) 亀井 聡: 診療ガイドラインからみた細菌性髄膜炎の治療. 第25回日本神経治療学会 (シンポジウム-神経感染の治療の進歩と将来の展望), 仙台, 2007, 6.
- 3) 亀井 聡: ヘルペス脳炎治療における副腎皮質ステロイド薬の併用. 第14回ヘルペス感染症フォーラム (要望演題), 札幌, 2007, 8.
- 4) 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) (シンポジウム:ADEMおよび小児/若年女性に好発し痙攣重積を特徴とする急性非ヘルペス性脳炎特殊型). 第12回日本神経感染症学会, 福岡, 2007,10.
- 5) 亀井 聡: 急性細菌性髄膜炎治療ガイドライン-成人例の治療(イブニングセミナー). 第12回日本神経感染症学会, 福岡, 2007,10.
- 6) 亀井 聡: 中枢神経系感染症と微生物検査 (シンポジウム:救急医療現場からみた微生物検査へのニーズ)第19回日本臨床微生物学会, 東京, 2008.1.
- 7) 亀井 聡: 本邦における若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎の実態. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 平成19年度合同シンポジウム, 東京. 2008.2.
- 8) 亀井 聡: 細菌性髄膜炎. 第19年度 日本神経学会生涯教育講演会, 名古屋, 2008.3.
- 9) 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)との関係・異同. 第49回日本神経学会総会 (シンポジウム: 抗NMDA受容体陽性脳症), 横浜, 2008.5.

<一般演題>

- 1) 亀井 聡, 石原正樹, 平良直人, 水谷智彦: 細菌性髄膜炎成人例の転帰影響要因についての多変量ロジスティック解析による評価. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「神経疾患の診断・治療・予防に関する包括的臨床研究」平成18年度班会議. 東京, 2007.1.19.
- 2) 亀井 聡, 小川雅文, 葛原茂樹, 松井 真, 久永欣哉: 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)についての多施設共同研究の計画. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「神経疾患の診断・治療・予防に関する包括的臨床研究」平成18年度班会議. 東京, 2007.1.1.
- 3) 平良直人, 亀井 聡, 石原正樹, 高橋幸利, 塩田宏嗣, 水谷智彦: 単純ヘルペス脳炎の転帰と髄液サイトカイン濃度・抗グルタメート受容体抗体検出の関連. 第48回日本神経学会総会. 名古屋, 2007.5.
- 4) 小川克彦, 菅野 陽, 山口 舞, 亀井 聡, 水谷智彦: 発熱・精神症状で発症し、けいれ

- ん重積が遷延した非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の47歳男性例. 第181回日本神経学会関東地方会. 東京, 2007.6.
- 5) 亀井 聡, 石原正樹, 平良直人, 三木健司, 塩田宏嗣, 水谷智彦: 菌血症を伴った細菌性髄膜炎成人例における副腎皮質ステロイド(ST)薬併用の有用性の検討. 第25回日本神経治療学会総会. 仙台, 2007.6.
 - 6) 菅野 陽, 山口 舞, 三木健司, 亀井 聡, 水谷智彦: MRSA敗血症を基盤とした非定型的髄膜炎の31歳女性例. 第182回日本神経学会関東地方会. 東京, 2007.9.
 - 7) 金子宣之, 森田昭彦. 塩田宏, 亀井 聡, 水谷智彦: 良性腫瘍に伴った傍腫瘍性神経症候群の1女性例. 第478回日大医学会例会. 東京, 2007.9.
 - 8) 小川克彦, 芹澤 寛, 鈴木 裕, 亀井 聡, 水谷智彦: 化膿性脊椎炎を合併した急性ウイルス性脳炎の1例. 第20回日本外科感染症学会, 東京, 2007.11.
 - 9) 平良直人, 田中寅彦, 石原正樹, 竹下 淳, 長沼朋佳, 三木健司, 石川晴美, 荒木俊彦, 早川 智, 亀井 聡, 清水一史, 水谷智彦: 細菌性髄膜炎におけるreal time PCR法を用いた迅速診断. 第12回日本神経感染症学会. 福岡, 2001.10.
 - 10) 長沼朋佳, 竹下 淳, 亀井 聡, 水谷智彦: 発症初期の抗菌薬・副腎皮質ステロイド(ST)投与にて効果が得られず、ST再増量が著効した細菌性髄膜炎の1例. 第12回日本神経感染症学会. 福岡, 2007.10.
 - 11) 森田昭彦, 亀井 聡, 平良直人, 石原正樹, 東郷将希, 三木健司, 塩田宏嗣, 水谷智彦: 若年女性に好初する急性非ヘルペス性脳炎(Acute juvenile Female Non-Herpetic Encephalitis; AJFNHE): 卵巣奇形腫との関連についての検討. 第12回日本神経感染症学会. 福岡, 2007.10.
 - 12) 東郷将希, 南 正之, 池田 研, 大塚直哉, 大寄公一, 亀井 聡, 水谷智彦, 金野倫子: 緩徐進行性の痴呆を伴いMRI上明らかな異常を認めずPrP遺伝子の変異を指摘された一例. 第12回日本神経感染症学会. 福岡, 2007.10.
 - 13) 南 正之, 東郷将希, 森田昭彦, 亀井 聡, 水谷智彦: グリプトコッカス性髄膜炎に対し、脳室ドレナージとAMPH-B髄注が有効であった51歳女性例. 第183回日本神経学会関東地方会. 東京, 2007.12.
- H.知的財産権の出願・登録状況
該当事項無し。

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

抗GluR2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

分担研究者 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

研究要旨

急性脳炎の抗グルタミン酸受容体自己免疫病態を解明し治療法を確立するためには、急性脳炎・辺縁系脳炎の臨床病態と抗グルタミン酸受容体抗体の関連、また各種急性脳炎・脳症を呈する疾患で認められるようになった各種抗体と抗グルタミン酸受容体抗体の関連を調べる必要がある。ここでは、最近、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)抗体と抗グルタミン酸受容体抗体の3抗体陽性と認められた女性例を提示し、各抗体の意義を再考する。

研究協力者：根本 英明（国立精神・神経センター国府台病院神経内科）

（倫理面への配慮）

症例は氏名や患者番号など個人を特定しえる情報を隠して報告した。グルタミン酸受容体自己抗体の測定に当たっては、家人より規定の承諾書を用い、承諾を得た。

A. 研究目的

本研究班において、我々の施設で分担された研究テーマは辺縁系脳炎の臨床評価であり、辺縁系脳炎症例における脳炎とグルタミン酸受容体抗体の関連を調べ、その臨床症状・疫学に至るまでの研究・評価をすることを目的とする。

C. 研究結果

症例：39歳女性、主婦。平成15年5月、食欲不振となり、近医にて甲状腺機能低下症と診断された。6月下旬、右方視にて複視出現。傾眠傾向となり、自発語も減少。7月、呼名に反応しなくなり、近医へ入院。低Na血症より副腎不全と診断され、副腎皮質ステロイド投与開始。頭部MRIにて、橋・延髄に異常信号を認めた。1ヶ月で症状改善し、退院。近医神経内科を紹介され、受診。左右注視方向性眼振とtandem gaitを指摘された。8月、再び複視が悪化、ふらつくようになった。9月5日の頭部MRIにて、橋下部～延髄腹側に辺縁明瞭なT2高信号を、両側中脳～橋被蓋部に淡いT2高信号をそれぞれ認めた。

B. 研究方法

グルタミン酸受容体抗体の関与する辺縁系脳炎において、抗グルタミン酸受容体抗体は脳炎発症にいかなる関与を呈しているのか。今回、我々は同一症例において、抗グルタミン酸受容体抗体、抗Aqp4抗体、抗NAE抗体の各抗体が陽性を示した症例を経験し、各抗体のエピトープなどが解明されてきている現在、もう一度原点に立ち返って、各抗体の存在する意義について再考したいと考え、臨床報告をした。

同時期に、全注視方向性眼振・左上肢失調・失調性歩行が出現し、近医神経内科入院。

同院での採血にて、抗TPO抗体陽性、抗サイログロブリン抗体陽性。髄液検査では、細胞数26/3(mono)、蛋白59.0mg/dl、IgG index=0.987と細胞数・蛋白質ともに上昇していた。以上より、ADEMと診断され、ステロイドパルスを2クール施行され、その後はPSL50mg/日内服開始。10月5日、複視・眼振・失調性歩行は改善し、退院した。

平成16年1月、頭がぼんやりするとの訴えと近時記憶障害が出現。夜中に家を飛び出したり、外来診察時に踊り出したりと奇行が目立ったため、当院精神科へ入院。器質性疾患を疑われ、当科へ紹介受診。頭部MRIでは、右大脳基底核中心および両側海馬に高信号を認めたため、時間的・空間的多発性から多発性硬化症と診断しステロイドパルスを一クール施行し、その後PSL内服を開始、漸減とした。4月21日、前向性健忘回復せず、退院。

平成17年5月の頭部MRI：大脳基底核・両側海馬の信号強度正常化しているのを確認。海馬の萎縮は認めなかった。

平成18年9月の頭部MRI：左尾状核・被殻にT1低信号、T2・FLAIR・DWI・ADC高信号を認めた。9月25日のMMSEが19/30点（見当識・遅延再生で減点）と低下しており、精査目的にて10月16日、入院した。入院時所見では、一般身体所見に明らかな異常を認め。神経学的所見では、意識清明、MMSE28/30点であり、左右注視方向性眼振と左の膝蓋腱反射の亢進とtandem gaitが不能であった他に異常を認めなかった。一般の血算・生化学では異常は認めなかった。血清では、サイロイドとマイクロゾームの上昇を認め、TSH 9.14、FT4 0.85、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体25.4 (<0.3)と陽性。抗NAE抗体陽性を認めた。また、抗GluR抗体は陰性であったが、抗Aquaporin4抗体陽性を認めた。

また髄液検査では、抗GluR ϵ 2(IgG)抗体の陽性を認めた。神経心理検査では、MMSE 28/30、HDS-R 28/30、コース立方体：IQ 93.7(100)、Rey's Osterrieth complex Figure：模写 36/36、直後再生 7/36、Alzheimer's Disease Assessment Scale：12.7であり、軽度の認知機能低下を認めた。

画像検査では、頭部MRIで左尾状核～内包前脚のT2・FLAIR高信号を認め、頸椎MRIでは頸髄～上部胸髄レベルに右灰白質T2高信号域が散在。C5レベルで一部灰白質中心に2mmの空洞形成(MSやADEMにcompatibleな所見)。胸椎MRIでもTh3-6レベルで灰白質T2高信号を認めた。以上より、NMOと診断。ステロイドパルスを一クール施行し、その後のMRIでは病巣の著名減少を認めた。認知障害の改善が芳しくなかったため、さらに、ステロイドパルスを一クール追加したところ、MRIで認められていた病変はほぼ消失した。身体症状も改善した。IFN- β 1bの導入を家族に指導し、平成19年2月に退院した。退院後は、ステロイド使用せず、IFN- β 1bのみで健忘症状が改善（ウェクスラー：入院中は施行不能 → 正常域まで改善）。

D. 考察

抗GluR ϵ 2(IgG)抗体・抗Aqp4抗体・抗NAE抗体がともに陽性と認められた39歳女性のNMOの1例を報告した。

この症例のような各抗体が重複して陽性となる症例は今のところは珍しく、脳炎・脳症の発症メカニズムに対する各抗体の意義について、再考するためには必要不可欠な症例と考え、報告した。

E. 結論

今回報告した症例に認められたような抗GluR ϵ 2(IgG)抗体・抗Aqp4抗体・抗NAE抗体などの、それぞれの各抗体のエピトープや脳炎・脳

症の発症に関するメカニズムなどは最近、解明されてきつつある。

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ない。

現在、この症例における各抗体のエピトープは理化学研究所にて検索中である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 湯浅龍彦：自己抗体が介在する急性脳炎・脳症の意義。

医学のあゆみ 2007, 223 (4), 263-234

2. 湯浅龍彦, 根本英明：辺縁系脳炎の概

念の変遷。

CLINICAL NEUROSCIENCE 2008,

26(5), 特集号「自己免疫性辺縁系脳炎-病態研究の進歩」(in print)

2. 学会発表

なし

H. 知的財産所有権の出願・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

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

研究協力者 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

研究要旨

Vincentらによって提唱された、抗VGKC抗体陽性の非ヘルペス性辺縁系脳炎（VGKCAb+NHLE）は、単一の疾患概念かどうか議論されている。今回、本邦のVGKCAb+NHLEについて発症頻度、臨床像について解析した。抗VGKC抗体の測定は、¹²⁵I-alpha-dendrotoxinを用いたRIA法でおこなった。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例で認められたが、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。

研究協力者：渡邊 修、長堂竜維（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経病学・老年病学）

ヒツジ抗ヒトIgG抗体を加え、免疫沈降をおこなった。

（倫理面への配慮）

本研究は、鹿児島大学の倫理規定を遵守して行った。患者さんからは、各施設の主治医よりインフォームド・コンセントを得、同意を得られた場合にのみ研究をおこなった。

A. 研究目的

本邦における抗VGKC抗体陽性非ヘルペス性辺縁系脳炎（NHLE）の頻度を明らかにし、さらに抗VGKC抗体強陽性の症例について解析し、抗VGKC抗体陽性NHLEの臨床的特徴を検討する。

C. 研究結果

NHLE群では、60例中、18例で陽性。そのうち12例は400pM を超えるHigh titerを呈した。抗VGKC抗体強陽性NHLEの臨床症状の特徴は、発症年齢は、34歳から82歳のレンジで、平均54.3歳。男女比は女性に多く、発症から入院までの期間の平均は約3ヶ月と亜急性の経過を呈していた。全例が、経過中に記憶障害を呈していた。てんかん発作または脳波異常は半数で認められた。

B. 研究対象および方法

対象は、NHLEの臨床診断で、平成17-19年11月に当科に血清が送付された60症例。コントロールとして、acquired neuromyotonia、および正常者各60例の血清を用いた。

抗VGKC抗体の測定は、家兎脳ホモジネートと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、

髄液細胞は、一例で軽微な増多が認められ、

髄液蛋白の軽度上昇が3例で認められた。

MRIの特徴は、FLAIRおよびT2強調画像が高信号。造影効果は1例のみで認められ、一部の症例で微小出血を示唆するT1強調画像高信号が認められた。また、2例で、複数回の施行にかかわらず異常が認められなかった。

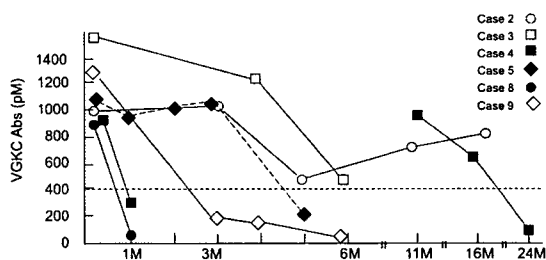
4例で胸腺腫を合併し、1例で悪性リンパ腫を合併していた。

低ナトリウム血症を呈した7例では、低下した血漿浸透圧にかかわらず、尿の不適切な濃縮が行われていることより、臨床的にSIADHと診断しえた。

11か月後の再燃例と3年後の再発例が存在した。

抗体価は、臨床症状に先行して、治療に反応して低下した。とりわけステロイドパルス療法および後療法としてのプレドニゾン漸減療法に反応を示した。

IgG anti-VGKC antibodiesの推移



D. 考察

本研究と既報のオックスフォードおよびメイヨーの症例群との比較では、男女比に違いがあるものの、入院までの期間、低ナトリウム血症、MRI異常の頻度は大差がなかった。三つの研究の共通項より、VGKAb+NHLEは、壮年期発症で亜急性の経過をたどり、高率に低ナトリウム血症を合併し、ステロイド治療によく反応するという特徴が明らかになった。

¹²⁵I-alpha-dendrotoxinを用いたRIA法では、

VGKCの中でもKv1.2、Kv1.1およびKv1.6に対する自己抗体しか検出できない。今後、網羅的にVGKC抗体をチェックできるアッセイ系の確立が必要である。

E. 結論

今回の検討で、抗VGKC抗体陽性非ヘルペス性辺縁系脳炎の以下の特徴が明らかになった。1) 亜急性の臨床経過をたどる。2) 髄液は、著明な炎症所見を呈さない。3) 低ナトリウム血症の原因はSIADH。4) 胸腺腫合併など自己免疫的側面。5) 治療においては、パルス療法および後療法としてのプレドニゾン漸減療法によく反応する。6) 再発・再燃症例が存在する

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

渡邊 修、有村公良: Isaacs症候群治療の第1選択はEBM 神経疾患の治療 2007-2008 岡本幸市・棚橋 紀夫・水澤英洋 中外医学社410-414 2007

渡邊 修、有村公良: 抗VGKC抗体と非ヘルペス性辺縁系脳炎. 医学のあゆみ, 223 (4): 281-285, 2007

長堂竜維、渡邊修、有村公良: ニューロミオトニア, Clinical Neuroscience, 25 (7): 777-780, 2007.

有村公良、渡邊 修、長堂竜維: 抗K⁺チャンネル(VGKC)抗体に関する神経疾患のスペクトラム. 臨床神経, 47(11): 845-847, 2007

2. 学会発表

第19回日本神経免疫学会学術集会, 2007 金沢: 抗VGKC抗体陽性非ヘルペス性辺縁系脳炎の臨床像について

第48回日本神経学会総会, 2007 名古屋: 本邦における抗VGKC抗体陽性非ヘルペス性辺縁系脳炎 (第二報)

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得: なし

実用新案登録: 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

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

分担研究者 古川 漸

山口大学大学院医学系研究科小児科学分野 教授

研究要旨

【目的】非ヘルペス性急性辺縁系脳炎（NHALE）における免疫病態を髄液サイトカイン解析の面から検討した。

【方法】対象はNHALE12例。疾患コントロール群として単純ヘルペス脳炎13例。方法は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法で測定した。検定はMann-Whitney検定で行った。

【成績】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だった。NHALE群とHSE群の比較では、IFN- γ 、sTNFR1値が後者で有意に高値だった（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。

【考察】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。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。NHALE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。

【結論】NHALEの病態におけるサイトカインの関与が示唆された。

分担研究者：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、研究協力者：市山
高志、山口大学大学院医学系研究科小児科学分
野講師

A. 研究目的

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎（NHALE）について、これまで筆者らは少数例の検討ではあるが、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 の上昇がないことをあきらかにした。ウイルスの中枢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ており、NHALEも、主な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を示唆した。本年度は症例数を増やして解析を行った。また組織障害作用の強いtumor necrosis factor- α （TNF- α ）の真の

生物学的活性を反映するsoluble TNF receptor 1（sTNFR1）も検討した。

B. 研究方法

対象は1996年1月～2007年10月に山口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NHALE12例（男性5例、女性7例；14～82歳、平均47歳）。疾患コントロール群として単純ヘルペス脳炎13例（男児8例、女児5例；26～76歳、平均54歳）。方法は凍結保存髄液を用いてinterferon- γ （IFN- γ ）、TNF- α 、interleukin-2（IL-2）、IL-4、IL-6、IL-10をcytometric bead arrayで、sTNFR1をELISA法（Bender Medsystems社）で測定した。検定はMann-Whitney検定で行った。

（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

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だった。NHALE群とHSE群の比較では、IFN- γ 、sTNFR1値が後者で有意に高値だった（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。

D. 考察

NHALE群およびHSE群の症例を増やして再検討を行った。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。また症例数を増やしてもIFN- γ はHSE群で上昇し、NHALE群では上昇を認めなかった。組織障害性の強い炎症性サイトカインであるTNF- α の真の生物学的活性を示すとされるsTNFR1値は画像上も組織破壊が顕著なHSE群で上昇し、NHALE群では上昇を認めなかった。NHALE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。

E. 結論

NHALEの炎症病態過程でのサイトカインの関与が示唆された。

[参考文献]

1) Asaoka K, Shoji H, Nishizaka S, Ayabe M, Abe T, Ohori N, Ichiyama T, Eizuru Y: Non-herpetic acute limbic encephalitis:

cerebrospinal fluid cytokines and magnetic resonance imaging findings. Intern Med 43: 42-48, 2004.

2) Ichiyama T, Morishima T, Isumi H, Matsufuji H, Matubara T, Furukawa S: Analysis of cytokine levels and NF- κ B activation in peripheral blood mononuclear cells in influenza virus-associated encephalopathy. Cytokine 27: 31-37, 2004.

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ichiyama T, Kajimoto M, Hasegawa M, Hashimoto K, Matsubara T, Furukawa S. Cysteinyl leukotrienes enhance TNF- α -induced matrix metalloproteinase-9 in human monocytes/macrophages. Clin Exp Allergy 2007; 37: 608-614.

2. Kajimoto M, Ichiyama T, Akashi A, Suenaga N, Matsufuji H, Furukawa S. West syndrome associated with mosaic Down syndrome. Brain Dev 2007; 29: 447-449.

3. 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.

4. Hotta N, Ichiyama T, Shiraishi M, Takekawa T, Matsubara T, Furukawa S. NF- κ B activation in peripheral blood mononuclear cells of children with sepsis. Crit Care Med 2007; 35: 2395-2401.

5. Ichiyama T, Suenaga N, Kajimoto M, Tohyama J, Isumi H, Kubota M, Mori M, Furukawa S. Serum and CSF levels of cytokines in acute encephalopathy following prolonged febrile seizures. Brain Dev in press

6. Ichiyama T, Matsushige T, Kajimoto M, Tomochika K, Matsubara T, Furukawa S. Dexamethasone decreases cerebrospinal fluid soluble tumor necrosis factor receptor 1 levels in bacterial meningitis.