

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）  
分担研究報告書

今回の自験例に対するDTI, MRS解析では臨床経過を反映しており、これら新しいMRI撮像方法は病態の把握, モニタリングに有用である可能性が高い。これは血清・髄液などを用いたマーカーとともに臨床的意義の高いものであり, 非侵襲的な診断ツールとして今後もデータを集積していきたい。

- E. 健康危険情報（総括研究報告書へ）
- F. 研究発表：なし
- G. 知的財産権の出願・登録状況：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

## 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

分担研究者 庄司紘史

国際医療福祉大学福岡リハビリテーション学部 教授

### 研究要旨

Herpes simplex virus (HSV) 中枢神経感染症例において型特異蛍光ELISAで4例の単純ヘルペス脳炎（ヘルペス脳炎）および1例の急性辺縁系脳症（ALE）のHSV型別を検討した。4例のヘルペス脳炎において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。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。HSV-2型の再活性化・再燃が示唆されたALE例を呈示し、感染関連の辺縁系脳炎/脳症に関し言及した。

共同研究者 西口明子、滝田杏児（立川相互病院神経内科）、藤間昭勝、本藤良（日本獣医生命科学大学獣医公衆衛生）市山高志（山口大学小児科）、田中薫（高邦会高木病院脳疾患センター神経内科）

### A. 研究目的

Herpes simplex virus (HSV) 中枢神経感染症においては、脳炎ではHSV-1型、髄膜炎・脊髄炎では2型が主病因ウイルスであるとされているが、宿主条件によっては逆も起こりうる。

本研究では、HSV発現構造糖蛋白 glycoproteins G (gG) を抗原とした蛍光 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) による型特異抗体の検出法を用い、ヘルペス脳炎におけるHSV-1, 2型特異抗体を検討し、併せて感染関連の急性辺縁系脳症 {acute limbic encephalopathy (ALE)} の1例を報告する。

### B. 研究方法

対象症例と材料：1) 健常者血清：21検体（21～50歳）の血清、2) 急性期におけるPCRあるいは抗体価の有意な上昇、臨

床像、画像などで診断したヘルペス脳炎4症例（52、68、63、26歳）、それぞれ2ヶ月、1年、5年、12年後の血清、3) 感染関連のALEと考えられる1例（75歳）の5病日、1ヶ月後の血清、1ヶ月後の髄液検体を対象とした。5症例の合併症、予後は、症例1では糖尿病、症例2で17歳時角膜ヘルペスが先行し、症例4において23歳時桐沢型ぶどう膜炎を合併し、予後では、症例1～4は記憶障害などが残存し在宅療養されている。ALE例は後に詳述する。

型特異蛍光ELISA法は以下の手順で実施した；1) 抗原：HSV-1, 2型構造糖蛋白gG (ABI社)、2) 抗体：HSV-1, 2型感染ウサギ免疫血清、HSV-1, 2型感染ヒト回復期血清、3) 二次抗体：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、蛍光ELISA法は、HSV-1, 2型の構造糖蛋白を抗原とし、希釈した検体（1：100～1：25600）を加え、次いでビオチン標識抗ヒトIgGを反応させ、Fluoroskanで4蛍光単位 (IgG, IgM) を抗体価として判定した。併せて、補体結合抗体 (CF)、radioimmunoassayである酵素抗体法 (EIA) を測定し比較した。

(倫理面への配慮)

検体の採取にあたっては、患者さん・ご家族のinformed consentを得た。

### C. 研究結果 (表1)

1. 健常血清21検体では、蛍光ELISA HSV 1型IgG単独陽性 (800~6400倍) が8検体、1、2型両者陽性 (800、800倍) が1検体存在し、合わせると42.9%の陽性率であった。対象症例における成績を表1に示した。ヘルペス脳炎の症例1では、髄液からのPCRでHSV陽性、またCF, EIAではHSV 1型の抗原が使用され高値を示していたが、PCRを含め1、2型同定はされていなかった。2ヶ月後の血清での型特異抗体の解析では、1型に対しHSV IgG 6400倍、IgM 100倍、2型100倍以下で1型と識別された。症例3、4においては、5年、12年後の血清で型特異抗体はそれぞれ1型に対し3200倍、400倍を示し、2型100倍以下で1型を示唆していた。症例2では、1年後の血清で1、2型とも100倍以下であった。従来抗体 (CF, EIA) との比較では、5年、12年後もCF, EIAとともに長期持続する傾向を示していた。

### 2. 感染関連のALE例

気管支炎、喘息発作が先行し、複数の髄液検査で細胞数増加を欠き、ウイルス感染関連、あるいは傍感染性のALEと考えられる症例を以下に提示する。

75歳女性、基礎疾患に気管支喘息・バセドウ病、既往に腎癌/膀胱癌を有し、2007年5月中旬 朝よりぼんやりとしており、尿失禁、呼吸困難、37度の微熱を認めたため、救急外来を受診された。来院時、意識はJCS I-1、低酸素血症、白血球27500/ $\mu$ l、CRP 11mg/dlと増加を認めた。気管支炎、喘息発作の診断で呼吸器科へ入院し、CTX2g/日、プレドニゾロン60mg/日経静脈投与を開始した。入院後は明らかな意識障害は認めなかったが、38度の発熱、全身性強直性間代性痙攣を認め、昏睡を呈したため

神経内科へ転科した。体温38度、血圧210/108mmHg、脈拍130/分、胸部にて連続性ラ音聴取。急性期口唇ヘルペスを随伴した。神経学的所見：JCSIII-300、項部硬直は認めず、上肢にミオクローヌスをみとめ、四肢深部腱反射低下。FT3 0.72 pg/ml, FT4 0.72 ng/ml, TSH 3.92  $\mu$  IU/ml, 抗サイログロブリン抗体0.3U/ml未満, SS-A, SS-B抗体陰性、抗核抗体 80倍、髄液所見：初圧 210 /170 mmH<sub>2</sub>O、無色透明、細胞数 1/mm<sup>3</sup>、蛋白 32.0mg/dl、糖139mg/dl、髄液からのHSV PCRは未施行。血清・髄液の抗グルタミン酸受容体抗体は陰性。3日後の髄液検査での細胞数は正常、3ヶ月後の髄液においてinterleukin (IL)-6 4.4 pg/ml (n<9.7pg/ml), interferon (IFN)- $\gamma$  42.2 pg/ml (n<46.6 pg/ml)、IL-2、IL-10は正常範囲、血清でIL-6 107 pg/ml (n<19.9 pg/ml), IFN- $\gamma$  286.1 pg/ml (n<42.9 pg/ml)、IL-2、IL-10は正常と血清においてIL-6、IFN- $\gamma$ の増加がみられた。発症10日後のMRIは両側海馬・扁桃体の異常所見を、脳波で周期性同期性放電 (PSD) を認め、1ヶ月後のMRIでは淡い陰影が残存していた。急性期プレドニゾロン60mg/日の漸減投与後、8日目に意識は回復。以後、抗けいれん薬、少量の副腎ステロイドを継続し、3ヶ月の時点で保続、健忘などの後遺症が残っている。

型特異蛍光ELISA IgG, IgMでHSV-1型へ変動がみられず、HSV-2に対し、血清でIgG 3200倍から25600倍へ、IgM 200倍、髄液でもIgG 320倍の高値を示した。なお、麻疹ウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス、ヒトヘルペスウイルス-6などでは基準値以下であった。

### D. 考察

今回のHSV型特異蛍光ELISA法の健康成人の抗体陽性率は42.9%と半数以下であったが、近年の初感染層が上昇している所見と相関している。型特異蛍光ELISAにより、へ

ヘルペス脳炎の4例中3例においてHSV-1 IgG型抗体の高値を認め、1型であることが裏付けられた。症例1,3では、急性期PCR陽性であったが型同定はされていない。症例1の2ヶ月後の血清において、1型に対しHSV IgG 6400倍、IgM 100倍、2型100倍以下で1型と識別された。症例2における100倍以下の低反応の理由は不明である。症例3（26歳）では、14歳時ヘルペス脳炎、3年前に桐沢型ぶどう膜炎を合併した。ぶどう膜炎ではHSV-2型の頻度が高いとされているが型特異抗体では1型を示唆していた。5、12年後を含む回復期血清で同定された点注目され、さらには、急性期から経時的にIgG、IgM解析を加えることにより、HSV中枢神経感染症における複合感染等の識別が可能になるものと考えられる。

急性辺縁系脳症（ALE）例では、急性期口唇ヘルペスを伴いスクリーニングでのHSV CF値の高い点に注目し、ペアー血清と回復期髄液で、HSV-1、2型特異抗体を検討した。口唇ヘルペスは通常HSV-1型によるが、型特異蛍光ELISA IgG、IgMでHSV-1型への変動はなく既感染パターンを示していた。HSV-2に対し、血清で3200倍から25600倍へ、髄液でも320倍の高値を示し、中枢内での再活性化・再燃と考えられた。

本症例は、1) 気管支炎、喘息発作が先行し、2) 大脳辺縁系を示唆する臨床・画像所見、3) 複数回の髄液検査で細胞数増加を欠き、4) 型特異抗体でのHSV-2型の再活性化・再燃が示唆されたALEと考えられた。膀胱癌の再発を認め、傍腫瘍性辺縁系脳炎・脳症（PLE）は否定できないが、発熱など炎症所見を前景に発症し、文献上膀胱癌によるPLEの報告もみられない。シェーグレン症候群、橋本病、SLEなどALEの原因となりうる疾患は、SS-A、SS-B抗体陰性、抗サイログロブリン抗体0.3U/ml未満などより本症例では否定的である。

型特異蛍光ELISA抗体の解析結果からは

HSV-2型の関与がよよく疑われた。しかしながら、HSV-2型による脳炎は通常新生児・幼児に発症し、脳症型の報告は殆どなく、抗ヘルペスウイルス薬未使用での緩解を考慮するとウイルスの再燃に伴った何らかの免疫機序を介してのALEも考えられる。

小児では、感染に伴ったインフルエンザ脳症などが頻度の高い病態として認識され、脳内でのウイルス増殖を欠き、高サイトカイン血症や免疫学的成因が推定されている。一方、ウイルス性脳炎は脳内でウイルスが増殖し、髄液からも検出され、髄液細胞増加がみられるとされる。しかし、成人・高齢者のウイルス感染に伴った脳症型の報告は殆どみられない。本例の場合、髄液細胞増加を欠いていたが、血清サイトカイン値はIL-6、IFN- $\gamma$ の増加がみられ、脳炎・脳症の分類への問題を提起している。

## E. 結論

型特異蛍光ELISAで4例のヘルペス脳炎および1例のALEのHSV型別を検討した。4例のヘルペス脳炎において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。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。HSV-2型の再活性化・再燃が示唆されたALE例を呈示し、感染関連の辺縁系脳炎/脳症に関し言及した。

## F. 健康危険情報

成人で頻度の高いヘルペス脳炎、急性辺縁系脳炎/脳症は、けいれん、記憶障害、統合失調症様症状など呈し、公衆衛生の観点からも国民の新たな脅威となっている。

## G. 研究発表

### 著書

1. 庄司紘史：細菌性髄膜炎、山口徹・他編 今日の治療指針、医学書院、2007；160-161.
2. 庄司紘史：成人のガイドライン—国際フォ

ーラムとの比較、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎ヘルペス脳炎。日本神経感染症学会編 ヘルペス脳炎診療ガイドラインに基づく診断指針と治療指針、中山書店、2007：17-23、135-148。

3. 庄司紘史：スピロヘータ感染症・他。杉本恒明・他編、内科学、朝倉書店2007；1824-1827。
4. 庄司紘史：脳炎・髄膜炎。前田正信編 よくわかる病態整理 8、神経疾患、日本医事新報社2007；116-123。
5. 庄司紘史：脳炎・髄膜炎。医療情報研究所編 Year Note 2007；1717-1725。

論文発表

1. Fujima A, Ochiai Y, Saito A, Shoji H et al： Discrimination of antibody to herpes B virus from herpes simplex virus types 1 and 2 in human and macaque sera. J Clin Microbiol 2007；46：56-61.
2. Chitose SI, Umeno H, Hamakawa S, Nakashima T, Shoji H： Unilateral associate laryngeal paralysis

due to varicella-zoster virus: virus antibody testing and videofluoroscopic findings. J Laryngol Otol 2007；122：170-176.

3. 園田啓太, 遠藤智代子, 田中薫, 庄司紘史：日本脳炎の後遺症の検討. 神経内科 2007；67：479-481.
4. 庄司紘史：非ヘルペス性急性辺縁系脳炎—オーバービュー—. Neuroinfection 2007；12：28-32.
5. 庄司紘史. 単純ヘルペス脳炎と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎. 医学のあゆみ 2007；223：299.
6. 園田啓太, 遠藤智代子, 田中薫, 庄司紘史：日本脳炎の後遺症の検討. 国際医療福祉大学福岡リハビリテーション学部紀要 2007；3：21-25.

H. 知的財産権の出願登録状況  
現時点でなし。

**Table 1 HSV types 1, 2 differentiation by florescent ELISA in herpes simplex encephalitis including acute limbic encephalopathy**

Antibody assays			HSV/PCR	HSV/CF	HSV / EIA		ELISA HSV-1 / gG		ELISA HSV-2 / gG	
Cases	Age/ Sex	after onset (D,M,Yr)	CSF	CF	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM
1	68/M	2 M	(+)type?	512X	>128.0(+)	0.71(-)	6400X	100X	<100	<100
2	52/F	1 Yr	(+)type-1	16X	67.0(+)	0.41(-)	<100	<100	<100	<100
3	63/F	5 Yrs	(+)type?	128X	>128(+)	0.39(-)	3200x	<100	<100	<100
4	26/F	12 Yrs	?	8X	31.4(+)	0.72(-)	400x	<100	<100	<100
5	75/F	5 Days 1M		128X 1024x	120.0(+) 828.0(+)	1.56 (+)	3200x 3200x	<100 <100	3200x 25600x	<100 200x
5	(CSF)	1M	n.d.	4x	3.5(+)	0.31(-)	<10x	<10	320x	<10

M; man, F; female, D; day, Mo; month, Yr; year, CSF; cerebrospinal fluid, n.d.; not done, HSV; herpes simplex virus, CF; complement fixation test, EIA; enzyme immunoassay, ELISA; fluorescent enzyme-linked immunosorbent assay

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

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

分担研究者 細矢光亮 福島県立医科大学 教授

研究要旨

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。

A. 研究目的

エコー30型による無菌性髄膜炎は数年毎に大流行を繰り返す。流行ウイルスの遺伝子を系統解析し、遺伝子変異が流行にどのように関与するかを検討した。

B. 研究方法

①1997-1998年と2004年に福島県内で流行した無菌性髄膜炎の患者より採取した髄液検体を材料とした。

②エンテロウイルスの5'末端の非翻訳領域とVP2領域にプライマーを設定し、nested-PCR法によりウイルス遺伝子を増幅した。

③PCR増幅産物に含まれるVP4の全領域の塩基配列を決定し、64血清型のエンテロウイルス標準株とともに系統解析し、血清型を同定した。

④同定されたエコー30型にGenBankに登録されている世界各地で分離されたエコー30型をあわせ、VP4領域とVP1領域のそれぞれについて系統樹を作成した。

（倫理面への配慮）

患者同意を得た後、髄液を採取した。

C. 研究結果

①1997 - 1998年に採取した髄液35検体中17検体に、2004年に採取した髄液29検体中28検体に、エコー30型を検出した。

②VP4領域の系統解析では、本邦において1983-1984年、1989-1990年、1991年、1997-1998年に検出されたエコー30型は、それぞれ異なるクラスターを形成した。1997年に福島県で流行したエコー30型は、1997-1998年に本邦で検出されたウイルスと単一のクラスターを形成した。2004年に福島県で流行したエコー30型は2系統あり、これまでに本邦で分離されたエコー30型とは異なるクラスターを形成した（図1）。

③VP1領域の系統解析では、1997年に福島県で流行したエコー30型は、1996-1997年にオーストラリアで、2001年に台北にて流行したウイルスと単一のクラスターを形成した。2004年に福島県で流行したエコー30型は、1系統は1999-2000年にロシアやウクライナで、2003-2004年に中国で流行したウイルスと、他の一系統は2002年に中国で流行したウイルスと、単一クラスターを形成した。

D. 考察

本邦においてエコー30型による無菌性髄膜炎は数年おきに大流行するが、これは遺伝子的に系統の異なるウイルスが海外から伝播したことによることが明らかになった(図2)。

E. 結論

このような遺伝子系統解析は、髄膜炎や脳炎などに関与するエンテロウイルスの解析に有効であろうと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

(論文発表)

1. Hosoya M, Kawasaki Y, Sato M, Honzumi K, Hayashi A, Hiroshima T, Ishiko H, Kato K, Suzuki H, Genetic diversity of coxsackievirus A16 associated with hand, foot, and mouth disease epidemics in Japan from 1983 to 2003, J Clin Microbiol, 2007; 45: 112-120.

2. 細矢光亮, 夏に流行するウイルス感染症対策. ヘルパンギーナ、手足口病、咽頭結膜熱, 臨床と微生物, 2006 ; 33 : 725-729.

3. 細矢光亮、夏に多くみられる急性脳炎・脳症. 小児科, 2007 ; 48 : 391-397.

4. Nakajima H, Hosoya M, Takahashi Y, et al. A chronic progressive case of enteroviral limbic encephalitis associated with autoantibody to glutamate receptor  $\epsilon$  2. Eur Neurol. 2007; 57: 238-240.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

図1 日本とヨーロッパで検出されたエコーウイルス30型の遺伝子系統解析

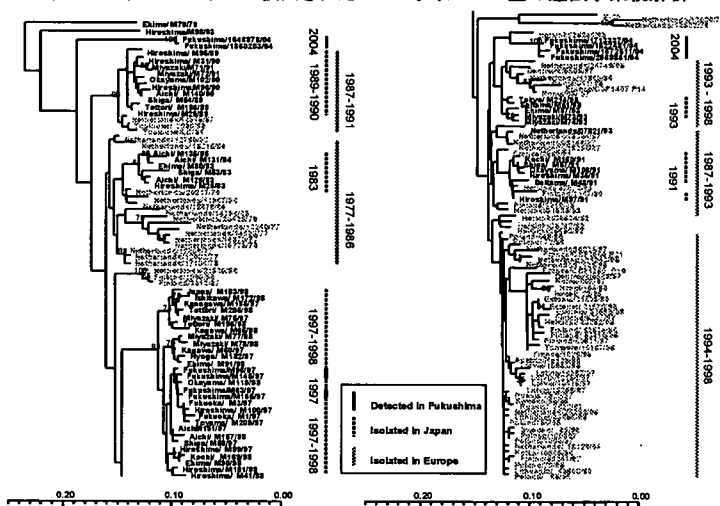
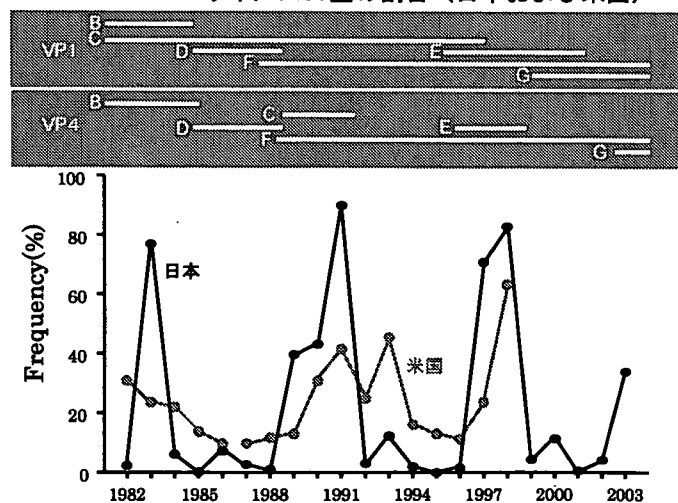


図2 分離エンテロウイルスにおけるエコーウイルス30型の割合(日本および米国)



### Ⅲ 研究成果の刊行に関する一覧表



別紙 4

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
亀井 聡	成人単純ヘルペス脳炎の最近の動向.	日本神経感染症学会	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	中山書店	東京	2007	62-74
亀井 聡	細菌性髄膜炎, 結核性髄膜炎, 脳膿瘍, 静脈洞感染症, 脊髄硬膜外膿瘍, その他の細菌感染症	矢崎義雄, 小俣政男, 水野美邦ほか	内科学第9版	朝倉書店	東京	2007	1819-1824
亀井 聡	細菌性髄膜炎の治療ガイドライン.	柳澤信夫, 篠原幸人, 岩田 誠, 清水輝夫, 寺本 明	Ann Review 神経2008	中外医学社	東京	2008	109-115
吉川哲史	ヘルペス属の臨床ウイルス学	日本神経感染症学会	ヘルペス脳炎	中山書店		2007	35-44
熊本俊秀	アルコール中毒	杉本恒明, 矢崎義雄総編集	内科学第9版	朝倉書店	東京	2007	1861-1862
熊本俊秀	薬物中毒	杉本恒明, 矢崎義雄総編集	内科学第9版	朝倉書店	東京	2007	1862-1865
高橋幸利, 久保田裕子, 大谷英之, 山崎悦子, 池田浩子	難治てんかん: West症候群, 乳児重症ミオクロニーてんかん, 脳炎後てんかん	阿部康二	神経難病のすべて	新興医学出版社	東京	2007	131-139
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.	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	33-44
市山高志, 古川 漸	単純ヘルペス脳炎における免疫学的知見	庄司紘史, 岩田 誠	ヘルペス脳炎 update	中山書店	東京	2007	105-109
庄司紘史	成人のガイドライン-国際フォーラムとの比較	日本神経感染症学会(庄司, 岩田)	ヘルペス脳炎診療ガイドラインに基づく診断指針と治療指針	中山書店	東京	2007	17-23
庄司紘史	非ヘルペス性急性辺縁系脳炎, 他の脳炎・脳症との鑑別	日本神経感染症学会	ヘルペス脳炎診療ガイドラインに基づく診断指針と治療指針	中山書店	東京	2007	135-148

庄司紘史	脳炎・髄膜炎	医療情報研究所	Year Note	メデック メディア	東京	2007	1717-1725
中嶋秀人	HSV2型脊髄炎・髄膜炎.	日本神経感染症学会	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-	中山書店	東京	2007	93-104
中嶋秀人	単純ヘルペスウイルス感染症と脊髄炎	柳澤信夫, 篠原幸人, 岩田 誠, 清水輝夫, 寺本 明	Annual Review 神経2007	中外医学社	東京	2007	106-113
田中恵子	筋無力症候群の薬物治療はどうするか	岡本幸市, 棚橋紀夫, 水澤英洋 編	EBM 神経疾患の治療 2007-2008	中外医学社	東京	2007	450-453
渡邊 修 有村公良	Isaacs症候群治療の第1選択は	岡本幸市, 棚橋紀夫, 水澤英洋	EBM 神経疾患の治療 2007-2008	中外医学社	東京	2007	410-414
和田健二, 中島健二	細菌性髄膜炎のガイドラインは	水澤英洋, 棚橋紀夫, 岡本幸市	EBM神経疾患の治療2007-2008	中外医学社	東京	2007	169-174

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Fujima A, Ochiai Y, Saito A, Omori Y, Noda A, Kazuyama Y, <u>Shoji H</u> , Tanabayashi K, Ueda F, Yoshikawa Y, Hondo R	Discrimination of antibody to herpes B virus from herpes simplex virus types 1 and 2 in human and macaque sera	J Clin Microbiol	46	56-61	2008
Kimura A, Sakurai T, Koumura A, Suzuki Y, Tanaka Y, Hozumi I, Nakajima H, Ichiyama T, <u>Inuzuka T</u>	Longitudinal analysis of cytokines and chemokines in the cerebrospinal fluid of a patient with neuro-Sweet disease presenting with recurrent encephal meningitis.	Internal Medicine	47	135-141	2008
Kimura A, Sakurai T, Tanaka Y, Hozumi I, Takahashi K, Takemura M, Saito K, Seishima M, <u>Inuzuka T</u> .	Proteomic analysis of autoantibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus patient with white matter hyperintensities on brain MRI.	Lupus	17	16-20	2008
Okumura A, Kidokuro H, Itomi K, Maruyama K, Kubota T, Kondo Y, Itomi S, Uemura N, Natsume J, Watanabe K, <u>Morishima T</u> .	Subacute encephalopathy: clinical features, laboratory data, neuroimaging, and outcomes.	Pediatr Neurol	38 (2)	111-117	2008
Watanabe F., Miyazaki, T., Takeuchi, T., Fukaya, M., Nomura, T., Noguchi, S., <u>Mori, H.</u> , Sakimura, K., Watanabe, M., Mishina,	Effects of FAK ablation on cerebellar foliation, Bergmann glia positioning and climbing fiber territory on Purkinje cells	Eur. J. Neurosci	27	836-854	2008
Ishikawa N, Go Tajima, Sumio Hyodo, <u>Takahashi Y</u> , Masao Kobayashi	Detection of autoantibodies against NMDA-type glutamate receptor in a patient with recurrent optic neuritis and transient cerebral lesions	Neuropediatrics			in press
Kubota M, <u>Takahashi Y</u>	Steroid-responsive chronic cerebellitis with positive glutamate receptor delta 2 antibody	J Child Neurology			in press

Matsuo M, Takahashi Y, Kazuto Taniguchi, Kazuya Sasaki, Yuhei Hamasaki	Epilepsia partialis continua with anti-GluR antibodies and sensory deficits	Journal of Child Neurology			in press
Nakamura M, Yabe I, Sato K, Nakano F, Yaguchi H, Tsuji S, Shiraishi H, Yoneda M, Tanaka K, Motomura M, Sasaki H	Transient subacute cerebellar ataxia in a patient with Lambert-Eaton myasthenic syndrome after intracranial aneurysm surgery	Clin Neurol Neurosurg			in press
Nozaki H, Shimohata T, Kanbayashi T, Sagawa Y, Katada S, Satoh M, Onodera O, Tanaka K, Nishizawa M	A patient with anti-aquaporin 4 antibody who presented with recurrent hypersomnia, reduced orexin (hypocretin) level, and symmetrical hypothalamic lesions	Sleep Medicine			in press
Okamoto K, Yamazaki T, Banno H, Sobue G, Yoshida M, Takatama M	Neuropathological studies of patients with possible non-herpetic acute limbic encephalitis and so-called acute juvenile female non-herpetic encephalitis.	Internal Medicine			in press.
Takahashi Y	Epitope of autoantibodies to NMDA-receptor in paraneoplastic limbic encephalitis	Annals of Neurology			in press
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 GluR2 in patients with Rasmussen's encephalitis and chronic progressive epilepsy partialis continua	Epilepsia			in press
Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IRA, Neumann M, Lee VMY, Hatanpaa K, White III CL, Schneider JA, Grinberg LT, Halliday G, Duyckaerts C, Low JS, Holm IE, Tolnay M, Okamoto K, Yokoo H, Murayama S, Woulfe J, Munoz DG, Dickson DW, Ince PG, Trojanowski JQ, Mann DMA	Neuropathological diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration.	Acta Neuropathol	114 (1)	5-22	2007
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	29 (7)	425-430	2007
Hara K, Mashima T, Matsuda A, Tanaka K, Tomita M, Shiraishi H, Motomura M, Nishizawa M	Vocal cord paralysis in myasthenia gravis with anti-MuSK antibodies	Neurology	68	621-622	2007
Hara K, Matsuda A, Kitsukawa Y, Tanaka K, Nishizawa M, Tagawa A	Botulinum toxin treatment for blepharospasm associated with myasthenia gravis	Movement Disorders	22	1363-1364	2007
Hayashi S, Amari M, Takatama M, Okamoto K	Morphometric and topographical studies of small neurons in sporadic amyotrophic lateral sclerosis spinal gray matter.	Neuropathology	27 (2)	121-126	2007
Hayashi S, Yamazaki T, Okamoto K	Nonapoptotic cell death caused by the inhibition of RNA polymerase disrupts organelle distribution.	J Neurol Sci	256 (1-2)	10-20	2007

Hosoya M, Kawasaki Y, Sato M, Honzumi K, Hayashi A, Hiroshima T, Ishiko H, Kato K, Suzuki H	Genetic diversity of coxsackievirus A16 associated with hand, foot, and mouth disease epidemics in Japan from 1983 to 2003	J Clin Microbiol	45	112-120	2007
Hotta N, Ichiyama T, Shiraishi M, Takekawa T, Matsubara T, Furukawa S	NF- $\kappa$ B activation in peripheral blood mononuclear cells of children with sepsis.	Crit Care Med	35	2395-2401	2007
Ichiyama T, Kajimoto M, Hasegawa M, Hashimoto K, Matsubara T, Furukawa S	Cysteinyl leukotrienes enhance TNF- $\alpha$ -induced matrix metalloproteinase-9 in human monocytes/macrophages.	Clin Exp Allergy	37	608-614	2007
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	26 (6)	542-544	2007
Ihira M, Akimoto S, Miyake F, Usui C, Fujita A, Sugata K, Suga S, Ohashi M, Nishimura N, Ozaki T, Asano Y, Yoshikawa T.	Direct detection of human herpesvirus 6 DNA in serum by the loop-mediated isothermal amplification method.	J Clin Virol	39	22-26	2007
Ikeda M, Mizushima K, Fujita Y, Watanabe M, Sasaki A, Makioka K, Enoki M, Nakamura M, Otani T, Takatama M, Okamoto K	Familial amyloid polyneuropathy (Finnish type) in a Japanese family: Clinical features and immunocytochemical studies	J Neurol Sci	252 (1)	4-8	2007
Kajimoto M, Ichiyama T, Akashi A, Suenaga N, Matsufuji H, Furukawa S	West syndrome associated with mosaic Down syndrome.	Brain Dev	29	447-449	2007
Kanazawa M., T. Shimohata, K. Tanaka, M. Nishizawa	Clinical features of patients with myasthenia gravis associated with autoimmune diseases	Eur J Neurol	14 (12)	1403-1404	2007
Kimura A, T. Sakurai, Y. Suzuki, Y. Hayashi, I. Hozumi, O. Watanabe, K. Arimura, Takahashi Y, T. Inuzuka,	Autoantibodies against glutamate receptor $\epsilon$ 2 subunit detected in a subgroup of patients with reversible autoimmune limbic encephalitis	Eur Neurol	58 (3)	152-158	2007
Kimura N, Kumamoto T, Kawamura Y, Himeno T, Nakamura KI, Ueyama H, Arakawa R	Expression of autophagy-associated genes in skeletal muscle: an experimental model of chloroquine-induced myopathy	Pathobiology	74 (3)	169-176	2007
Kimura N, Kumamoto T, Ueyama H, Horinouchi H, Ohama E	Role of proteasomes in the formation of neurofilamentous inclusions in spinal motor neurons of aluminum-treated rabbits	Neuropathology	27 (6)	522-530	2007
Matsuno O, Miyazaki E, Nureki S, Ueno T, Ando M, Ito K, Kumamoto T, Higuchi Y	Elevated soluble ADAM8 in bronchoalveolar lavage fluid in patients with eosinophilic pneumonia	Int Arch Allergy Immunol	142 (4)	285-290	2007
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	57	111-113	2007
Mizuno Y, Guyon JR, Okamoto K, Kunkel LM	Synemin expression in brain.	Muscle Nerve	36 (4)	497-504	2007
Nakagawa H., M. Yoneda, A. Fujii, K. Kinomoto, M. Kuriyama	Hashimoto's encephalopathy presenting with progressive pure cerebellar ataxia.	J Neurol Neurosurg Psychiatr	78	196-197	2007
Nakajima H, Ishida S, Furutama D, Sugino M, Kimura F, Yokote T, Baba I, Tsuji M, Hanafusa T	Expression of vascular endothelial growth factor by plasma cells in the sclerotic bone lesion of a patient with POEMS syndrome	J Neurol	254	531-533	2007

<u>Nakajima H</u> , Mitsuaki Hosoya, <u>Takahashi Y</u> , 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	57	238-240	2007
<u>Nakajima H</u> , Sugino M, Kimura F, Hanafusa T, Ikemoto T, Shimizu A	Increased intrathecal chemokine receptor CCR2 expression in multiple sclerosis	Biomaker Insight	2	463-468	2007
Nakatani Y., K Kawakami, T Nagaoka, I Utsunomiya, <u>K Tanaka</u> , H Yoshino, T Miyatake, K Hoshi, K. Taguchi	Ca <sup>2+</sup> channel currents inhibited by serum from select patients with Guillain-Barre syndrome.	Eur Neurol	57	11-18	2007
Okada K, S Tsuji, <u>K Tanaka</u>	Intermittent intravenous immunoglobulin successfully prevents relapses of neuromyelitis optica.	Int Med	46	1671-1672	2007
<u>Okamoto K</u> , Mizuno Y, Fujita Y	Bunina bodies in amyotrophic lateral sclerosis.	Neuropathology, on line			2007
Okamoto S, Teruyuki HIRANO, <u>Takahashi Y</u> , Taro YAMASITA, Eiichiro UYAMA, Makoto UCHINO	Paraneoplastic limbic encephalitis caused by ovarian teratoma with autoantibodies to glutamate receptor	Internal Medicine	46 (13)	1019-1022	2007
Okanishi T, Tetsuya Kibe, <u>Takahashi Y</u> , Yoshiaki Saito, Yoshihiro Maegaki, Kenji Yokochi	Multifocal cortical lesions in acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures	Brain & Development	29	590-594	2007
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	37 (4)	261-263	2007
Saiki S, Sakai K, Murata KY, Saiki M, Nakanishi M, Kitagawa Y, Kaito M, Gondo Y, <u>Kumamoto T</u> , Matsui M, Hattori N, Hirose G	Primary skeletal muscle involvement in chorea-acanthocytosis	Mov Disord	22 (6)	848-852	2007
Saito Y, Y MAEGAKI, R OKAMOTO, K OGURA, M TOGAWA, Y NANBA, T INOUE, <u>Takahashi Y</u> , K OHNO	Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures: case reports of this unusual post-encephalitic epilepsy	Brain & Development	29	147-156	2007
Shiihara T, Mitsuhiro Kato, Akihiro Konno, <u>Takahashi Y</u> , Kiyoshi Hayasaka	Acute cerebellar ataxia and consecutive cerebellitis produced by glutamate receptor $\delta 2$ autoantibody	Brain & Development	29	254-256	2007
Shimokaze T, Mitsuhiro Kato, Yozo Yoshimura, <u>Takahashi Y</u> , Kiyoshi Hayasaka	A case of acute cerebellitis accompanied by autoantibodies against glutamate receptor $\delta 2$	Brain & Development	29	224-226	2007
<u>Tanaka K</u> , Sato A, Kasuga K, Kanazawa M, Yanagawa K., Umeda M, Tada M Tanaka M., Nishizawa M	Chronic myositis with cardiomyopathy and respiratory failure associated with mild form of organ-specific autoimmune diseases	Clin Rheumatol	26	1917-1919	2007
<u>Tanaka K</u> , T. Tani, M. Tanaka, T. Saida, J. Idezuka, M. Yamazaki, M. Tsujita, T. Nakada, K. Sakimura, M. Nishizawa	Anti-aquaporin 4 antibody in Japanese multiple sclerosis with long spinal cord lesions	Multiple Sclerosis	13	850-855	2007

Tanaka M, <u>Tanaka K</u> , Komori M	Anti-aquaporin 4 antibody in Japanese multiple sclerosis: the presence of optic spinal multiple sclerosis without long spinal cord lesions and anti-aquaporin 4 antibody	J Neurol Neurosurg Psychiatry	78	990-992	2007
Terajima K, Matsuzawa H, <u>Tanaka K</u> , Nishizawa M, Nakada T	Cell-oriented analysis <i>in vivo</i> using diffusion tensor imaging for normal-appearing brain tissue in multiple sclerosis	NeuroImage	37	1278-1285	2007
Tomizawa T, Kaneko Y, Kaneko Y, Saito Y, Ohnishi H, Okajo J, Okuzawa C, Ishikawa-Sekigami T, Murata Y, Okazawa H, <u>Okamoto K</u> , Nojima Y, Matozaki T	Resistance to experimental autoimmune encephalomyelitis and impaired T cell priming by dendritic cells in src homology 2 domain-containing protein tyrosine phosphatase substrate-1 mutant mice.	J Immunol	179 (2)	869-877	2007
Ueyama H, Horinouchi H, Obayashi K, Hashinaga M, Okazaki T, <u>Kumamoto T</u>	Novel homozygous mutation of the caveolin-3 gene in rippling muscle disease with extraocular muscle paresis	Neuromuscul Disord	17 (7)	558-561	2007
Wada K, Kubota N, Ito Y, Yagasaki H, Kato K, <u>Yoshikawa T</u> , Ono Y, Ando H, Fujimoto Y, Kiuchi T, Kojima S, Nishiyama Y, Kimura H.	Simultaneous quantification of Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and human herpesvirus 6 DNA in samples from transplant recipients by multiplex real-time PCR assay.	J Clin Microbiol.	45	1426-1432	2007
Wada N, Sohmiya M, Shimizu T, <u>Okamoto K</u> , Shirakura K	Clinical analysis of risk factors for falls in home-living stroke patients using functional evaluation tools.	Arch Phys Med Rehabil	88	1601-1605	2007
Yoneda M., A. Fujii, A. Ito, H. Yokoyama, H. Nakagawa, <u>M. Kuriyama</u>	High prevalence of serum autoantibodies against the amino terminal of $\alpha$ -enolase in Hashimoto's encephalopathy.	J Neuroimmunol	185	195-200	2007
Yoshino A, Yoshie Kimura, Masaaki Miyazaki, Tetsuo Ogawa, Aki Matsumoto, Sochiro Nomura, Hideaki Nemoto, <u>Takahashi Y</u>	Limbic encephalitis with autoantibodies against the glutamate receptor epsilon 2 mimicking temporal lobe epilepsy	Psychiatry and Clinical Neurosciences	61	335	2007
Yu M, Kasai K, Nagashima K, Torii S, Yokota-Hashimoto H, <u>Okamoto K</u> , Takeuchi T, Gomi H, Izumi T	Exophilin 4/Slp2-a targets glucagon granules to the plasma membrane through unique Ca <sup>2+</sup> -inhibitory phospholipid-binding activity of the C2A domain	Mol Biol Cell	18 (2)	688-696	2007
高橋あんず、瀬島斉、吉岡誠一郎、岸和子、 <u>高橋幸利</u> 、山口清次	グルタミン酸受容体 $\epsilon$ 2 (GluR $\epsilon$ 2) 抗体陽性を示したミオクロニー失立発作てんかんの男児例	脳と発達	40	38-41	2008
村上綾子、篠崎昌子、玉川公子、近藤信哉、久保田雅也、 <u>高橋幸利</u>	ムンプス髄膜炎に合併した opsoclonus myoclonus ataxia syndrome の1例	小児科診療	71	549-552	2008
富岡志保、下野昌幸、加藤絢子、高野健一、塩田直樹、 <u>高橋幸利</u>	グルタミン酸受容体 (GluR) 抗体が陽性であった髄膜炎の16歳男児例	脳と発達	40	42-46	2008
永井勲久、川尻真和、伊賀瀬道也、 <u>高橋幸利</u> 、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	68		in press
<u>高橋幸利</u> 、久保田裕子、山崎悦子、松田一己	ラスマッセン脳炎と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎	臨床神経学	48	163-172	2008
<u>高橋幸利</u> 、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

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
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
高堂裕平、下畑享良、徳永純、河内泉、田中恵子、西澤正豊	不眠と手指振戦を合併した抗VGKC抗体陽性辺縁系脳炎の一例	臨床神経				in press
湯浅龍彦、根本英明	辺縁系脳炎の概念の変遷	CLINICAL NEUROSCIENCE	26(5)			in press
Zhao Ying-Luan, 森寿	哺乳類中枢神経系におけるD-セリンの役割	神経研究の進歩	57	725-730		2007
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	17	17-20		2007
園田啓太、遠藤智代子、田中薫、庄司紘史	日本脳炎の後遺症の検討	神経内科	67	479-481		2007
岡本幸市	急性辺縁系脳炎・脳症の病理	医学のあゆみ	223	291-294		2007
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	47	429-433		2007
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
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
亀井 聡	脳の感染症. 単純ヘルペス脳炎.	Brain Medical	19(3)	211-218		2007
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-. 日本臨牀	65 (増刊号2)	215-219		2007
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	39	221-225		2007
熊本俊秀	側頭動脈炎 (巨細胞性動脈炎)	臨床と研究	84(9)	1201-1205		2007
高橋幸利	抗グルタミン酸受容体 $\alpha 2$ 抗体と辺縁系脳炎	Neuroinfection	12	39-44		2007
高橋幸利、山崎悦子	抗グルタミン酸受容体抗体と急性脳炎・脳症	医学の歩み	223(4)	271-275		2007
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	47	848-851		2007

高野志保, <u>森寿</u>	グルタミン酸受容体の分子生物学	医学のあゆみ	223	265-269	2007
細川隆史, 中嶋秀人, 高崎智彦, 杉野正一, 木村文治, 花房俊昭	髄液から日本脳炎ウイルスが検出された無菌性髄膜炎の1例	臨床神経	47	109-111	2007
細矢光亮	夏に多くみられる急性脳炎・脳症	小児科	48	391-397	2007
寺澤由佳, 中根俊成, 大西敏弘, 原田雅史, 古谷かおり, 和泉唯信, <u>梶龍兒</u>	拡散テンソルMRIにて経過を観察しえたメソトレキセート脳症の1例(原著論文/症例報告/抄録あり)	臨床神経学	47巻 2-3	79-84	2007
小川剛, 神崎真実, 荒木学, 元吉和夫, <u>田中恵子</u> , 鎌倉恵子	視神経脊髄型多発性硬化症患者における抗アクアポリン4抗体の意義	Neuroimmunology	15	179-183	2007
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GluR2抗体陽性の成人発症 hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndromeの1例	精神医学	49	401-405	2007
<u>庄司紘史</u>	非ヘルペス性急性辺縁系脳炎-オーバービュー	Neuroinfection	12	28-32	2007
<u>庄司紘史</u>	単純ヘルペス脳炎と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎	医学のあゆみ	223	299	2007
松井尚子, 中根俊成, 原田雅史, 古谷かおり, 和泉唯信, 岡博文, 橋本千鶴, <u>梶龍兒</u>	進行性多巣性白質脳症と考えられた症例の拡散テンソル画像による経時的検討(原著論文/症例報告)	臨床神経学	46巻8号	555-560	2007
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 $\epsilon$ 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	47	629-634	2007
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	19	183-187	2007
石原智彦, 小澤鉄太郎, 根本麻知子, 新保淳輔, 五十嵐修一, <u>田中恵子</u> , 西澤正豊	イヌ回虫性脊髄炎の1例	日本内科学会雑誌	96	141-143	2007
谷 卓, <u>田中恵子</u> , 西澤正豊	抗アクアポリン4抗体の細胞機能に及ぼす影響についての検討	Neuroimmunology	15	175-178	2007
竹島多賀夫, 今村恵子, 楠見公義, <u>中島健二</u>	疫学: パーキンソン病患者数は増加している	最新医学	62	1587-1592	2007
長堂竜維, 渡邊 修, <u>有村公良</u>	ニューロミオトニア	Clinical Neuroscience	25 (7)	777-780	2007
<u>田中恵子</u>	多発性硬化症における抗アクアポリン4抗体の診断的意義 第48回日本神経学会総会<シンポジウム3-4> 神経疾患と自己抗体	臨床神経	47	852-853	2007
<u>田中恵子</u>	多発性硬化症とNMO-IgG/抗AQP4抗体	日本医事新報	4322	120-121	2007
<u>田中恵子</u>	傍腫瘍性辺縁系脳炎	医学のあゆみ	223	286-290	2007
渡邊 修, <u>有村公良</u>	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



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	223 (4)	263-264	2007
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	39	436-439	2007
木村記代、米田誠、横山広美、村山順一、高橋直生、藤井明弘、木村秀樹、栗山勝、吉田治義	ステロイド療法が著効した橋本脳症の透析患者の1例.	透析会誌	40	177-181	2007
木村暁夫、保住 功、高橋幸利、犬塚 貴	抗GluR $\epsilon$ 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	223	300-301	2007
有村公良、渡邊 修、長堂竜維	抗K <sup>+</sup> 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
和田健二、中島健二	非ヘルペス性辺縁系脳炎の疫学	医学のあゆみ	223	295-296	2007
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	59	527-532	2007

20073003A ( $\frac{2}{2}$ )

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

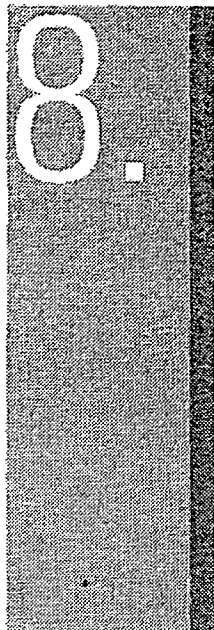
平成19年度 総括・分担研究報告書

(2/2冊)

主任研究者 高橋幸利

平成20 (2008) 年 3月

## IV 研究成果の刊行物・別刷



# 成人単純ヘルペス 脳炎の最近の動向

亀井 聡 日本大学医学部内科学講座神経内科部門

## はじめに

ヘルペスウイルスには、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、Epstein-Barr ウイルス、ヒトヘルペスウイルス (human herpes virus : HHV)-6, 7, 8 があるが、いずれも脳炎を呈する。本稿では、このうち、散発性脳炎のなかで最も発症頻度が高く、未治療での死亡率が 60 ~ 70% と高率で、予後の点から適切な早期治療が重要であり、神経学的な緊急事態 (neurological emergency) として位置づけられる単純ヘルペス脳炎 (herpes simplex encephalitis : HSE) について述べる。最近、日本神経感染症学会から約 3 年にわたり検討されてきた、HSE の診療ガイドラインが公表され、本書の別稿に掲載されている。

本稿では、HSE の診断と治療のガイドラインの概略およびその問題点について、最近の動向を踏まえて概説する。

## 成人例の発症病態

単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus : HSV) は比較的大きな DNA ウイルスで、構造は外側からエンベロープ、テグメント、カプシド、そして中心のコアから成る。エンベロープには糖蛋白が表出している。現在開発されている HSV ワクチンは、このエンベロープの糖蛋白を標的としている。

HSV を含むヘルペスウイルスの特徴として、神経細胞に潜伏感染すること