

Fig. 1 セリンラセマーゼノックアウトマウスの作製

A: ウェスタンブロット解析。野生型 (WT) およびセリンラセマーゼノックアウト (-/-) マウスの脳ホモジネイトを調整し、抗セリンラセマーゼ抗体 (上) および抗アクチン抗体 (下) を用いて解析した。  
B: 免疫組織化学解析。野生型 (WT) およびセリンラセマーゼノックアウト (-/-) マウスの大脳皮質切片に対し、抗セリンラセマーゼ抗体 (SR, 緑), 抗 NeuN 抗体 (NeuN, 赤) を用いて解析した。右のパネル (Merge) は二重染色像。サイズマーカー, 20  $\mu$ m。成体マウス大脳皮質では、セリンラセマーゼの免疫反応は、神経細胞マーカーである NeuN の免疫反応を示す細胞に検出された。

患者の脳で D-セリンの濃度が減少することから<sup>2)</sup>, この酵素系が一部の D-セリンの合成に関わる可能性がある。

成体マウスの脳では D-セリンの脳内分布は不均一で、大脳皮質、海馬などの前脳部では高く、脳幹などの脳後部では低濃度あるいはほとんど検出されないことが、生化学解析により明らかにされている<sup>3)</sup>。この分布パターンは、抗-D-セリン抗体を用いた免疫組織化学的研究結果にも一致しており<sup>4,5)</sup>, 人を含む哺乳類に共通である<sup>6)</sup>。また D-セリンの分布は、脳の発達過程において変化し、マウスでは出生直後の D-セリンの脳内分布は均一であるが、生後 3 週頃ではほぼ成体のパターンになっている<sup>3)</sup>。

D-セリンの免疫組織化学的反応は細胞レベルでは、glial fibrillary acidic protein (GFAP) 陽性のアストロサイトの細胞体と突起にみられる<sup>1,5)</sup>。さらに、セリンラセマーゼがアストロサイトに主に発現することが報告され、長い間、D-セリンはグリア細胞由来の神経伝達修飾物質と考えられた。このようなグリア細胞由来神経伝達物質 (グルタミン酸, ATP, D-セリンなど) は, gliotransmitter として, シナプス伝達修飾に関与すると考えられる。しかし, D-セリンが大脳皮質, 海馬などの神経細胞でも産生され<sup>5,7)</sup>, セリンラセマーゼもアストロサイトだけでなく, 大脳皮質, 海馬などの神経細胞にも存在することが, 最近の免疫組織化学法を用いた解析により報告されている<sup>5)</sup>。筆者らもセリンラセマーゼノックアウト

マウスをコントロールとして, 免疫組織化学的解析により成体マウス大脳皮質神経細胞にセリンラセマーゼが存在していることを明らかにしている (Fig. 1 B)。

## 2. D-セリンの分泌と取り込み (Fig. 2)

D-セリンは AMPA 型あるいはカイニン酸型 GluR の活性化後の細胞内カルシウム依存的に, アストロサイトから放出されることが培養細胞系で明らかにされた。Kim らは, セリンラセマーゼが, GluR 結合蛋白質 (GRIP) の PDZ ドメインに結合することを突き止めた<sup>8)</sup>。さらに, 内在性 GRIP を発現する C6 glioma 細胞培養系において, 野生型または GRIP との結合部位に変異を持つ変異型 (V339G) のセリンラセマーゼを過剰発現させたところ, 前者では D-セリンの分泌が増加したのに対して, 後者では変化がみられなかった。これらの結果から, AMPA 型 GluR の活性化により, GRIP とセリンラセマーゼの会合が起こり, D-セリンの合成および分泌が促進された可能性が考えられる。また, アストロサイトには神経伝達物質放出に関与する SNARE (soluble NSF attachment protein receptor) 蛋白質である VAMP2, VAMP3 が局在し, D-セリンがカルシウム依存的に放出されることから, D-セリンはアストロサイトでは小胞に集積され exocytosis により細胞外に放出される可能性が考えられる。VAMP2 と VAMP3 を分解し,

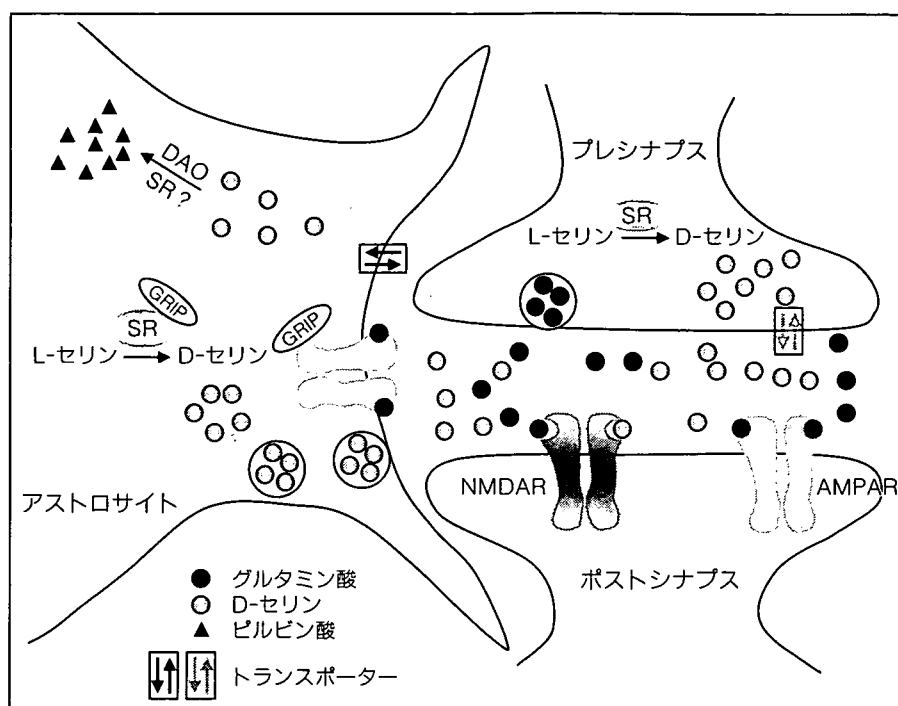


Fig. 2 脳内 D-セリンの合成・代謝系の模式図 (仮説)

セリンラセマーゼ (SR) により合成される脳内 D-セリンは、神経細胞とグリア細胞に存在する。D-セリンは AMPA 型あるいはカイニン酸型 GluR の活性化後アストロサイトから細胞外に分泌され、NMDA 型 GluR のグリシン結合部位に結合し、グルタミン酸伝達を制御する。神経細胞からの分泌機構は明確ではない。細胞外の D-セリンは神経細胞とグリア細胞に存在するトランスポーターにより細胞内に取り込まれ、DAO などの分解酵素により代謝される可能性がある (AMPA: AMPA 型 GluR, DAO: D-amino acid oxidase, GRIP: glutamate receptor interacting protein, NMDAR: NMDA 型 GluR)。

神経伝達物質の exocytosis を抑制する破傷風毒素 (TeNT), または小胞への神経伝達物質の取り込みを抑制する抗生物質 (concanamycin A) をアストロサイトの培養系に投与すると、D-セリンの分泌が抑制される。さらに、免疫組織化学解析では、D-セリンと synaptobrevin/VAMP2 との共局在がみられる<sup>9)</sup>。以上のことから、アストロサイトにおける exocytosis 機構が細胞外に遊離される D-セリン量の制御に関わることが示唆される。一方、神経細胞からの D-セリンの分泌は、小胞への神経伝達物質の取り込みを抑制する物質である bafilomycin A<sub>1</sub> により影響されない。さらに、大脳皮質から精製したシナプス小胞への D-セリンの取り込みも観察されないことから<sup>9)</sup>、神経細胞からの D-セリンの放出は小胞からの exocytosis ではなく、他の機構の関与が考えられる。

神経細胞では、シナプス前終末、樹状突起と細胞体において D-セリンに高親和性を示す、ナトリウム非依存性 alanine-serine-cysteine transporter1 (Asc-1) が同定されており<sup>10,11)</sup>、シナプスからの D-セリンの除去と神経細

胞への D-セリンの再取り込みへの関与が示唆されている。

### 3. D-セリンの代謝

D-セリンの分解酵素はいくつか存在するが、その1つとして、D-amino acid oxidase (DAO) が知られている。哺乳類脳内の DAO の分布は D-セリンの分布と逆相関し、小脳、脊髄などの部位では多く、D-セリンが高濃度に分布している前脳部では少ない<sup>3,12)</sup>。DAO ノックアウトマウスの成体では、野生型マウスで D-セリンのレベルが低い小脳、延髄において、D-セリンの量が著しく増加している<sup>13)</sup>。また、脳の発達過程で、小脳の D-セリン濃度が減少し始める生後 10 日後から DAO の活性が上昇する<sup>3)</sup>。これらの観察から、DAO は D-セリンの脳内濃度勾配形成に関与する可能性があり、少なくとも後部脳の D-セリンの分解に関わることが考えられる。一方、セリンラセマーゼはラセミ化だけでなく D,L-セリンのデヒドラーターゼ反応 ( $\alpha$ ,  $\beta$ -脱離) も触媒し、D-セリンからピルビン酸を産生していることが知られている。した

がって、前脳部では D-セリンがセリンラセマーゼにより代謝される可能性がある<sup>14)</sup>。

## II. D-セリンの生理的機能

### 1. NMDA 受容体の機能制御

#### 1) シナプス可塑性

NMDA 型 GluR は、GluR $\epsilon$  (NR2) と GluR $\zeta$  1 (NR1) サブユニットが組み合わさることにより、非常に活性の高いイオンチャネルを形成する。NMDA 型 GluR が十分なチャネル活性を示すには、グルタミン酸が GluR $\epsilon$  サブユニットに、グリシンあるいは D-セリンが GluR $\zeta$  1 サブユニットに結合する必要がある。D-セリンは、成体での脳内分布パターンが GluR $\epsilon$  2 サブユニットと類似しており<sup>4)</sup>、またグリシンと比較して、NMDA 型 GluR に対して約 3 倍高い親和性を示す<sup>15)</sup>。D-セリンを海馬スライスまたはニューロン-グリア混合細胞培養系に投与すると、NMDA 型 GluR の活性が増加し、シナプス伝達の長期増強 (LTP) が誘導される<sup>16)</sup>。一方、脳スライスに DAO を作用させ D-セリンを分解すると、NMDA 型 GluR 依存的な電流が減少し、LTP が誘導されないことから、D-セリンが NMDA 型 GluR の生理的な内在性コアゴニストとして機能し、シナプス可塑性制御に関わると考えられている。

上述のように、アストロサイトは D-セリンの合成、分泌に密接に関与していると考えられている。ラットの視床下部視索上核では、乳汁分泌期においてシナプスを取り巻くアストロサイトが減少するとともに、シナプスにおける NMDA 型 GluR 電流が減少し、LTP が誘導されない。しかし、乳汁分泌期のラット脳スライスに D-セリンを投与すると、NMDA 型 GluR 依存性の神経伝達が回復し、LTP が誘導できる<sup>17)</sup>。これらの結果から、視床下部におけるシナプス可塑性の制御に、アストロサイト由来の内在性の D-セリンが NMDA 型 GluR の機能調節を介して関わりと考えられている。

#### 2) 神経回路形成

小脳プルキンエ細胞と登上線維および平行線維とのシナプス形成期に、顆粒細胞の遊走が起こる。この際のガイダンスとして働くベルグマングリア細胞内に、高濃度の D-セリンが一過性に検出される<sup>4)</sup>。ベルグマングリアはこの時期に一過的にセリンラセマーゼを発現していることから、D-セリンを放出することにより、NMDA 型 GluR の活性に依存した小脳顆粒細胞の遊走を制御するのではないかと考えられる。発達期のマウス小脳切片を、セリンラセマーゼ阻害剤または DAO のいずれかで処理

したところ、顆粒細胞遊走が 60% 減少した<sup>8)</sup>。これらの結果から、D-セリンは発達期に NMDA 型 GluR を介し神経回路の形成にも関与していることが示唆される。

## III. D-セリンと病態

### 1. 統合失調症

統合失調症の発症機構の 1 つとして、NMDA 型 GluR の機能低下説が提唱されている。NMDA 型 GluR チャネルブロッカーである phencyclidine (PCP) や ketamine は、統合失調症様の精神異常を引き起こし、グリシン、D-セリンなどの NMDA 型 GluR のグリシン結合部位の作動薬によって、統合失調症の症状が改善されることもこの説を支持する<sup>18,19)</sup>。また、統合失調症患者の血液中には D-セリン濃度の低下がみられ<sup>20)</sup>、さらに、統合失調症に関連ある遺伝子として発見された G72 遺伝子産物が DAO を活性化していることから、脳内 D-セリンの代謝や機能に関与する分子が、統合失調症の発症に関わっていることが推測されている<sup>21)</sup>。

### 2. 神経細胞死

NMDA 型 GluR の過剰な活性化は興奮性神経細胞死を引き起こす。D-セリンは、NMDA 型受容体の内在性調節因子として、神経細胞死に関与している可能性が報告されている。D-セリンの分解酵素である DAO を、NMDA の投与または酸素-グルコースの除去によって虚血を起こした脳スライスに投与すると、虚血性神経死が抑制された<sup>22)</sup>。同じく Shleper らも、海馬スライスを D-セリン deaminase で前処理することによって、NMDA により誘導された神経細胞死が抑制されたことを報告している<sup>23)</sup>。

$\beta$  アミロイド ( $A\beta$ ) を主要構成成分とする老人斑は、アルツハイマー病 (AD) の病理過程でみられる初期変化である。 $A\beta$  の蓄積は脳内に存在するミクログリアを活性化させ、低レベルの炎症を引き起こし、その結果として NMDA 型 GluR を介する神経細胞死を促進させる。Wu らは、ミクログリア細胞培養系において、 $A\beta$  の投与により SR の mRNA の発現が増加し D-セリンの放出が促進すること、DAO の処理により  $A\beta$  による神経毒性が緩和されることを発表している<sup>24,25)</sup>。これらの *in vitro* の結果に一致して、AD 患者の脳脊髄液における D-セリンのレベルが増加していることが観察されている<sup>20)</sup>。

### 3. 神経因性疼痛

侵害受容器への刺激が持続するときに起こる脊髄後角神経細胞の興奮性の変化は、痛覚過敏ならびに神経因性疼痛の発生機序であると考えられる。Wakeらは、D-セリンの分解酵素であるDAOノックアウトマウスの脊髄スライスにおいて、NMDA型GluR電流が上昇したことを見出し、ホルマリン局所投与による疼痛反射が野生型に比べ、増強したことを明らかにした<sup>26)</sup>。また、痛覚系の高次脳領域として、前帯状回 (ACC) および島回などが知られているが、ACCスライスにおいてもD-セリンの投与によるNMDA型GluR電流の増強が検出され、さらに正常ラットに比べアジュバンドで関節炎を誘発したラットにおいて、D-セリンのNMDA型GluR電流に対する増強効果が大きいことが報告されている<sup>27)</sup>。これらの結果から、D-セリンは内在性コアゴニストとして、NMDA型GluR依存性の痛覚過敏反応にも深く関与している可能性が考えられる。

### おわりに

哺乳類脳においてD-セリンが発見されてから、その生理機能が明らかになりつつある。細胞培養あるいは脳スライス培養系を用いた研究から、D-セリンがNMDA型GluRの活性制御に関わり、シナプス可塑性、神経回路形成などの機能に関与していることが明らかにされた。D-セリンはアストロサイト由来のグリア伝達物質として広く認識され始めているが、個体レベルでの研究は少ない。また、神経細胞由来のD-セリンの機能についても不明な点が多い。特に個体レベルでD-セリンがグリシンに比べ、NMDA型GluR機能制御により効果的であるのか明確ではない。今後、遺伝子操作マウスを用いて脳内D-セリンの生理機能の分子機構解析が進むことが期待される。その際には、遺伝的背景を脳機能解析に適したC57BL/6などの近交系に統一したマウスでの解析が重要になる。脳内D-セリンの合成・代謝系の異常は多くの疾病に関わっている。新たなモデルマウスを作製し、個体レベルでの脳内D-セリンの機能を明らかにすることは、神経-グリア細胞間の情報伝達機構を明らかにし、その異常による精神神経疾患の原因・病態の理解と新たな治療法開発に役立つものと考えられる。

### 謝辞

本稿で述べた筆者らの研究は、文部科学省特定領域研究「神経・グリア回路網」科学研究費補助金により実施されたものであり、総括班長の東京薬科大学工藤佳久先生をはじめ、研究班

の先生方に深謝いたします。また、C57BL/6由来ES細胞のご供与とキメラマウスの作製にご協力くださいました新潟大学脳研究所の崎村建司先生、セリンラセマーゼノックアウトマウスの脳におけるD-セリンの定量をしてくださいました千葉大学社会精神保健教育センターの橋本謙二先生に感謝いたします。

### 文 献

- 1) Wolosker H, Blackshaw S, Snyder SH: Serine racemase: a glial enzyme synthesizing D-serine to regulate glutamate-N-methyl-D-aspartate neurotransmission. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96: 13409-13414, 1999
- 2) Iwama H, Takahashi K, Kure S, Hayashi F, Narisawa K, et al: Depletion of cerebral D-serine in non-ketotic hyperglycinemia: possible involvement of glycine cleavage system in control of endogenous D-serine. *Biochem Biophys Res Commun* 231: 793-796, 1997
- 3) Wang LZ, Zhu XZ: Spatiotemporal relationships among D-serine, serine racemase, and D-amino acid oxidase during mouse postnatal development. *Acta Pharmacol Sin* 24: 965-974, 2003
- 4) Schell MJ, Brady RO Jr, Molliver ME, Snyder SH: D-Serine as a neuromodulator: Regional and developmental localizations in rat brain glia resemble NMDA receptors. *J Neurosci* 17: 1604-1615, 1997
- 5) Kartvelishvily E, Shleper M, Balan L, Dumin E, Wolosker H: Neuron-derived D-serine release provides a novel means to activate N-Methyl-D-aspartate Receptors. *J Biol Chem* 281: 14151-14162, 2006
- 6) Hashimoto A, Oka T: Free D-aspartate and D-serine in the mammalian brain and periphery. *Prog Neurobiol* 52: 325-353, 1997
- 7) Williams SM, Diaz CM, Macnab LT, Sullivan RK, Pow DV: Immunocytochemical analysis of D-serine distribution in the mammalian brain reveals novel anatomical compartmentalizations in glia and neurons. *Glia* 53: 401-411, 2006
- 8) Kim PM, Aizawa H, Kim PS, Huang AS, Wickramasinghe SR, et al: Serine racemase: activation by glutamate neurotransmission via glutamate receptor interacting protein and mediation of neuronal migration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102: 2105-2110, 2005
- 9) Mothet JP, Pollegioni L, Ouanounou G, Martineau M, Fossier P, et al: Glutamate receptor activation triggers a calcium-dependent and SNARE protein-dependent release of the gliotransmitter D-serine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102: 5606-5611, 2005
- 10) Matsuo H, Kanai Y, Tokunaga M, Nakata T, Chairoungdua A, et al: High affinity D- and L-serine transporter Asc-1: cloning and dendritic localization in the rat cerebral and cerebellar cortices. *Neurosci Lett* 358:

- 123-126, 2004
- 11) Nakauchi J, Matsuo H, Kim DK, Goto A, Chairoungdua A, et al: Cloning and characterization of a human brain Na(+)-independent transporter for small neutral amino acids that transports D-serine with high affinity. *Neurosci Lett* **287**: 23-235, 2000
  - 12) Moreno S, Nardacci R, Cimini A, Ceru MP: Immunocytochemical localization of D-amino acid oxidase in rat brain. *J Neurocytol* **28**: 169-185, 1999
  - 13) Hamase K, Konno R, Morikawa A, Zaitu K: Sensitive determination of D-amino acids in mammals and the effect of D-amino-acid oxidase activity on their amounts. *Biol Pharm Bull* **28**: 1578-1584, 2005
  - 14) Foltyn VN, Bendikov I, De Miranda J, Panizzutti R, Dumin E, et al: Serine racemase modulates intracellular D-serine levels through an alpha, beta-elimination activity. *J Biol Chem* **280**: 1754-1763, 2005
  - 15) Matsui T, Sekiguchi M, Hashimoto A, Tomita U, Nishikawa T, et al: Functional comparison of D-serine and glycine in rodents: the effect on cloned NMDA receptors and the extracellular concentration. *J Neurochem* **65**: 454-8, 1995
  - 16) Yang Y, Ge W, Chen Y, Zhang Z, Shen W, et al: Contribution of astrocytes to hippocampal long-term potentiation through release of D-serine. *Proc Natl Acad Sci U S A* **100**: 15194-15199, 2003
  - 17) Panatier A, Theodosis DT, Mothet JP, Touquet B, Pollegioni L, et al: Glia-derived D-serine controls NMDA receptor activity and synaptic memory. *Cell* **125**: 775-784, 2006
  - 18) Javitt DC: Glutamate as a therapeutic target in psychiatric disorders. *Mol Psychiatry* **9**: 984-997, 2004
  - 19) Mechri A, Saoud M, Khiari G, d'Amato T, Dalery J, et al: Glutamatergic hypothesis of schizophrenia: clinical research studies with ketamine. *Encephale* **27**: 53-59, 2001
  - 20) Hashimoto K, Fukushima T, Shimizu E, Komatsu N, Watanabe H, et al: Decreased serum levels of D-serine in patients with schizophrenia: evidence in support of the N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* **60**: 572-576, 2003
  - 21) Chumakov I, Blumenfeld M, Guerassimenko O, Cavarec L, Palicio M, et al: Genetic and physiological data implicating the new human gene G72 and the gene for D-amino acid oxidase in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* **99**: 13675-13680, 2002
  - 22) Katsuki H, Nonaka M, Shirakawa H, Kume T, Akaike A: Endogenous D-serine is involved in induction of neuronal death by N-methyl-D-aspartate and simulated ischemia in rat cerebrocortical slices. *J Pharmacol Exp Ther* **311**: 836-844, 2004
  - 23) Shleper M, Kartvelishvily E, Wolosker H: D-serine is the dominant endogenous coagonist for NMDA receptor neurotoxicity in organotypic hippocampal slices. *J Neurosci* **25**: 9413-9417, 2005
  - 24) Wu S, Barger SW: Induction of serine racemase by inflammatory stimuli is dependent on AP-1. *Ann N Y Acad Sci* **1035**: 133-146, 2004
  - 25) Wu SZ, Bodles AM, Porter MM, Griffin WS, Basile AS, et al: Induction of serine racemase expression and D-serine release from microglia by amyloid beta-peptide. *J Neuroinflammation* **1**: 1-11, 2004
  - 26) Wake K, Yamazaki H, Hanzawa S, Konno R, Sakio H, et al: Exaggerated responses to chronic nociceptive stimuli and enhancement of N-methyl-D-aspartate receptor-mediated synaptic transmission in mutant mice lacking D-amino-acid oxidase. *Neurosci Lett* **297**: 25-28, 2001
  - 27) Guo JD, Wang H, Zhang YQ, Zhao ZQ: Alterations of membrane properties and effects of D-serine on NMDA-induced current in rat anterior cingulate cortex neurons after monoarthritis. *Neurosci Lett* **384**: 245-249, 2005

#### 医学書院発行雑誌のバックナンバーについて

2006年1月以降発行の雑誌は、医学書院販売部にてお取り扱いしております。ご注文、在庫のご照会などは：

TEL : 03-3817-5657 FAX : 03-3815-7804

E-mail : [sd@igaku-shoin.co.jp](mailto:sd@igaku-shoin.co.jp) URL : <http://www.igaku-shoin.co.jp/>

それ以前の雑誌は、(株)東亜ブックがお取り扱いしております。ご注文、在庫のご照会などは：

(株)東亜ブック 〒171-0014 東京都豊島区池袋4-13-4

TEL : 03-3985-4701 FAX : 03-3985-4703

E-mail : [st@toabook.com](mailto:st@toabook.com) URL : <http://www.toabook.com/#sagasu>

医学書院販売部

## 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

近畿大学医学部付属病院 神経内科<sup>1)</sup>、静岡てんかん神経医療センター 臨床研究部長<sup>2)</sup>  
稲次 洋平<sup>1)</sup>、鈴木 秀和<sup>1)</sup>、呉城 珠里<sup>1)</sup>、豊増 麻美<sup>1)</sup>、原 秀憲<sup>1)</sup>、長谷川 隆典<sup>1)</sup>、  
西郷 和真<sup>1)</sup>、三井 良之<sup>1)</sup>、楠 進<sup>1)</sup>、高橋 幸利<sup>2)</sup>

症例は、34 歳女性。生来健康であったが、H17 年 6 月 10 日頃より右上肢感覚過敏、握力低下を認めた。6 月 20 日より右下顎の感覚過敏、6 月 30 日には失語症認め 7 月 2 日当院紹介入院。入院後、臨床症状は増悪し疎通性不良となり感情失禁・幻覚症状・強制泣き笑い・不穏行動・精神運動発作などを認めるようになった。髄液検査所見は細胞数細胞数 28 /ul (mono90%) 蛋白 18 mg/dl、糖 56 mg/dl、血液検査では炎症所見は認めなかった。脳液は徐液化、頭部 MRI は正常であった。さらに、髄液 HSV-DNA-PCR 陰性、細菌培養陰性、墨汁染色陰性、血液 C7HRP 陰性、膠原病関連自己抗体も陰性であり、血清抗 GluR 抗体陽性より非ヘルペス性辺縁系脳炎と診断した。ステロイドパルス療法・大量免疫グロブリン静注療法・抗てんかん薬にて治療を行なったところ、精神運動発作はみられなくなり疎通性の改善も認め、髄液所見が正常化した。現在は精神症状コントロール目的にて他院精神科病院へ転院し加療続けている。本症例は最近提唱されている若年女性に好発する非ヘルペス性辺縁系脳炎 (AJFNHE) と考えられた。抗 GluR 抗体陽性の非ヘルペス性辺縁系脳炎について若干の文献的考察を加えて報告する。

索引用語：抗 GluR 抗体、AJFNHE、免疫グロブリン大量療法

症例：34 歳 女性

主訴：失語、右上肢不全麻痺

現病歴：H17 年 6 月 10 日に右上肢感覚過敏、握力低下を自覚し、近医にて頭部 MRI 施行されるも異常認めなかった。6 月 20 日より右下顎の感覚過敏自覚した。6 月 30 日には失語困難な状態となり、7 月 2 日当院紹介され脳炎疑いにて入院となった。

既往歴：25 歳 子宮内膜症・卵巣嚢腫 (手術) 29 歳 気管支喘息

家族歴：特記すべきことなし 職業歴：看護師

入院時現症

【一般内科学的所見】

身長 162cm、体重 48kg、体温 37.1℃、脈拍 74 回/分・整、血圧 112/64mmHg、心音 異常なし、呼吸音 異常なし、腹部所見 異常なし

【神経学的所見】

高次機能：意識清明、失行・失認なし、

失語(+) (発語流暢、言語理解軽度不良、復唱・読字不良) 脳神経領域：右三叉神経第Ⅲ枝感覚過敏認め、その他異常なし

項部硬直：なし、握力：右 9kg、左 19kg でその他筋力は正常

感覚系：右上下肢に感覚過敏、深部腱反射：正常、病的反射：なし

失調：なし、Romberg 徴候 (-)、歩行：正常

【神経所見のまとめ】伝導性失語、右不全麻痺・感覚過

敏

【検査所見】

(血算) (生化学) (凝固機能) 特記すべき異常なし (その他) RF(-) ANA(-) C-ANCA (-) P-ANCA (-) C3 正常

抗 CL $\beta$ 2GPI 抗体 (-) 抗 SS-A 抗体 (-) 抗 SS-B 抗体 (-) IgG 1000 mg/dl IgA222 mg/dl IgE296 IU/ml FT4 1.3 ng/dl TSH 0.8 uIU/ml 抗 TPO 抗体 (+) 抗 Tg 抗体 (+) TSH $\beta$ 7 $\alpha$ 抗体 (-) CEA2.9 ng/ml CA19-9 3 U/ml CA125 22 U/ml sIL2 $\beta$ 7 $\alpha$ 501 U/ml

<髄液検査> 初圧 16cmH<sub>2</sub>O 細胞数 28 /ul (mono90%) 蛋白 18 mg/dl

糖 56 mg/dl IgG-index 0.96

<ウイルス学的検査>

HSV、CMV、EBV、HTLV-1、HHV-6、JCV、HIV、梅毒、結核は陰性

<その他> プリオン蛋白遺伝子異常なし、抗糖脂質抗体 (-)、抗 Hu・Yo 抗体 (-)

<抗 GluR 抗体>

	IgG- $\epsilon$ 2	IgM- $\epsilon$ 2	IgG- $\delta$ 2	IgM- $\delta$ 2
血清	+	-	+	+
髄液	-	-	-	-

【画像検査所見】

胸部 X-P、胸部腹部 CT：異常なし、頭部 SPECT：異常なし

頸椎 MRI: 異常なし、ABR: 異常なし、頭部 MRI (図 1)・脳波 (図 2)

[頭部 MRI 異常所見なし、脳波は一部徐波化認めた]

[経過] 髄液検査にて細胞数 28 /ul 上昇あり、失語認め辺縁系脳炎としてアシクロビル(1500mg/日)投与も開始した。入院時は伝導性失語を認め疎通性とれていたが、徐々に疎通性も低下した。髄液検査し細胞数 47/ul と上昇認め辺縁系脳炎増悪と考えステロイドパルス療法(メチルプレドニゾン 1000mg×3 日)行ったが、その頃より意識障害 JCS I 群から II 群へと悪化し、精神運動発作(流涎・徐脈・酸素濃度低下といった自律神経症状・口部自動症・意識変容)や右上下肢腱反射亢進や不随意運動なども認めるようになった。ステロイドパルス療法後も精神運動発作・不穏症状や錐体路・錐体外路徴候も軽快乏しく髄液検査にて細胞数 163/ul と上昇認めた。脳炎に対し免疫グロブリン大量療法(γグロブリン 400mg/kg/日×5 日)精神運動発作にカルバマゼピン、不穏症状にリスペリドン投与開始した。6 日後の髄液細胞数 14/ul と低下し精神運動発作も改善認めた。その後は、錐体路・錐体外路徴候も徐々に改善し髄液細胞数も正常化した。しかし、入院後 1 ヶ月の時に精神運動発作増悪を認め、脳炎症状増悪と考え 2 クール目の免疫グロブリン大量療法施行し、精神運動発作にフェニトイン追加した。その後徐々に精神運動発作も改善し、髄液細胞数の上昇もなく、脳波でも徐波改善認め正常化し転院となった。(経過について図 3 参照)

[症例のまとめ]

①精神運動発作、錐体路・錐体外路徴候認め・画像的には特異的な病巣を指摘出来ず②血清にて抗 GluR ε 2・δ 2 抗体陽性③免疫グロブリン大量療法が有効

[考察]

今回経験した辺縁系脳炎について、①辺縁系脳炎で難治性てんかん合併することに関わるグルタミン酸受容体抗体の役割と、②若年女性に好発し予後良好な脳炎として亀井らの報告する若年女性に好発する急性非ヘルペス性辺縁系脳炎(以下 AJFNHE)について以下に示す。

①グルタミン酸受容体 ε 2 (GluR ε 2) の発現部位は前脳にあり、シナプスの可逆性・神経形成パターンに関与しており、抗 GluR ε 2 抗体が、結合することによりシナプス興奮を惹起し、てんかんを発症すると考えられている。グルタミン酸受容体 δ 2 は主に小脳プルキンエ細胞に発現しており、その機能は不明である。<sup>1)</sup>

②亀井らの報告する若年女性に好発する急性非ヘルペス性辺縁系脳炎

11 例のまとめ<sup>2)</sup>

- (1) 年齢: 平均 24.4 歳 (17~37 歳)
- (2) 性別: 全例女性
- (3) 初発症状: 発熱と精神症状は全例で認める

(4) 急性期の症状: 急速に意識障害の悪化・重篤な痙攣を呈する

(5) 痙攣に対する治療以前に、  
意識障害が高度となった症例: 7 例  
呼吸不全を呈した症例: 4 例

(6) 人工呼吸器による管理を要した症例: 9 例

(7) 経過中の症候:

oral dyskinesia などの不随意運動は全例で認める

錐体路徴候も 7 例で認める

(8) 頭部 MRI による病巣検出: 全例で極めて乏しい

(9) 7 例中 6 例が抗 GluR ε 2 抗体陽性、7 例中 5 例が抗 GluR δ 2 抗体陽性

(10) 治療効果: 抗ウイルス薬・副腎皮質ステロイドなどの治療に抵抗性で遷延

(11) 長期予後: 全例良好

本症例は上記にあてはまり AJFNHE と考えた。AJFNHE の病因については、サイトメガロウィルス、エンテロウィルス属との関連指摘する報告もあるが本症例ではエンテロウィルス属は検査していないがサイトメガロウィルスは陰性であった。AJFNHE は、以前は医療水準が低いために死亡していた可能性が高く過去の脳炎剖検例の報告をみると従来の acute diffuse lymphocytic encephalitis (ADLE) と AJFNHE は臨床的特徴が類似している。病理学的には前頭・側頭・頭頂葉・脳幹を中心に広汎に血管周囲のリンパ球浸潤が認められるが、グリアの増生はみられても軽度であり、脱髄は伴わず神経細胞は保たれると記載されている。反応性のグリアの増生が高度でないことは、AJFNHE の髄液細胞数や蛋白濃度が HSVE など他の脳炎よりも増加が少ない事実とも臨床的に符号する所見である。神経細胞が保たれているとの所見は長期的な予後良好との臨床経過と合致する。<sup>3)4)</sup>

本症例は上記に矛盾しないが、免疫グロブリン大量療法後より髄液所見の改善あったことや症状軽快からは免疫グロブリン大量療法が自己免疫的機序を抑え症状軽快したと考えられた。AJFNHE と免疫グロブリン大量療法については検索しえた限り認めなかった。非ヘルペス性辺縁系脳炎と免疫グロブリン大量療法について 1 例有効と考えられた症例を報告されている。<sup>5)</sup>

[まとめ]

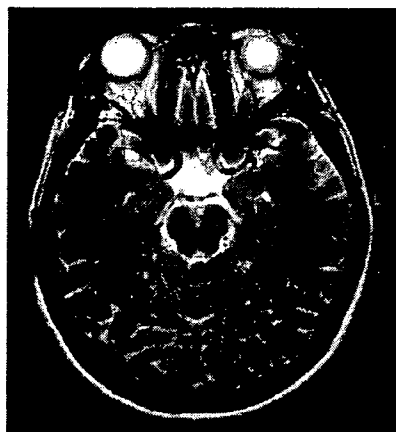
- ・抗 GluR 抗体陽性の AJFNHE と考えられた 1 例を経験した。
- ・本症例では、免疫グロブリン大量療法が有用であった。

抗 GluR 抗体を検索していただいた静岡てんかん神経医療センター高橋幸利先生に深謝申し上げます。

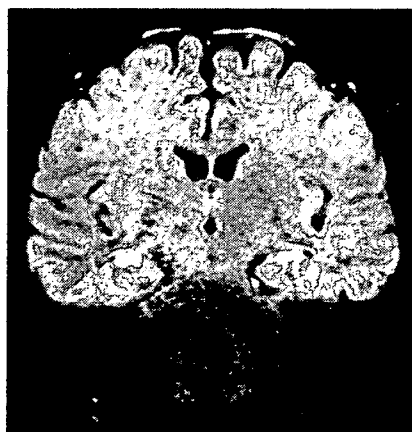
参考文献

- (1) 急性脳炎・脳症におけるグルタミン酸受容体自己抗体の役割の解明と治療法の研究：文部科学省研究成果報告書：2005：高橋幸利
- (2) Neuroinfection10 巻1号 (2005:5)：亀井聡ら（一部改）
- (3) 神経内科、59(2):173-178;2003：亀井聡ら
- (4) 神経進歩：第8巻2号 179-187：飯塚礼二ら
- (5) 神経治療学：19 巻3号 316;2002,5：森雅裕ら

**頭部単純MRI**



**T2**



**FLAIR**

図 1



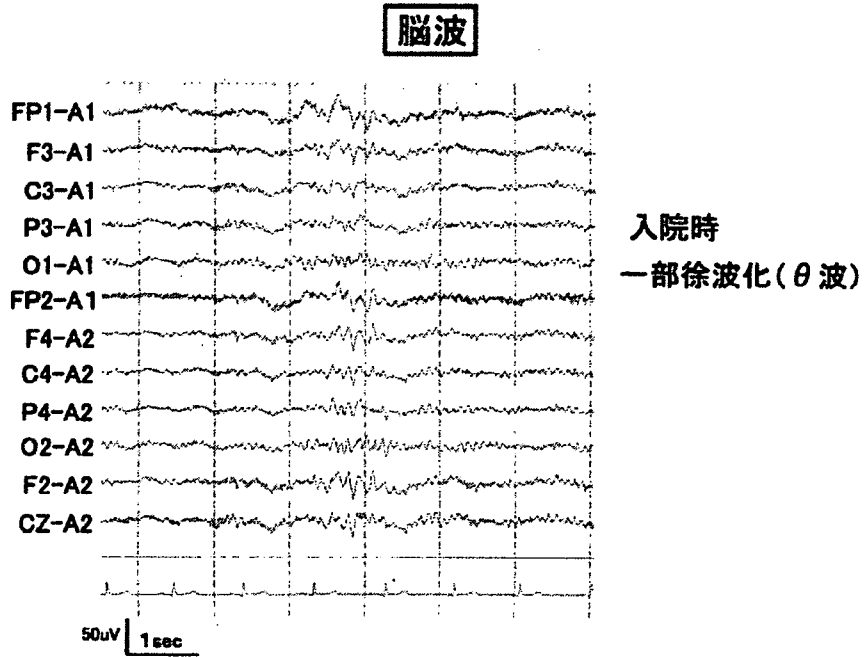


図2

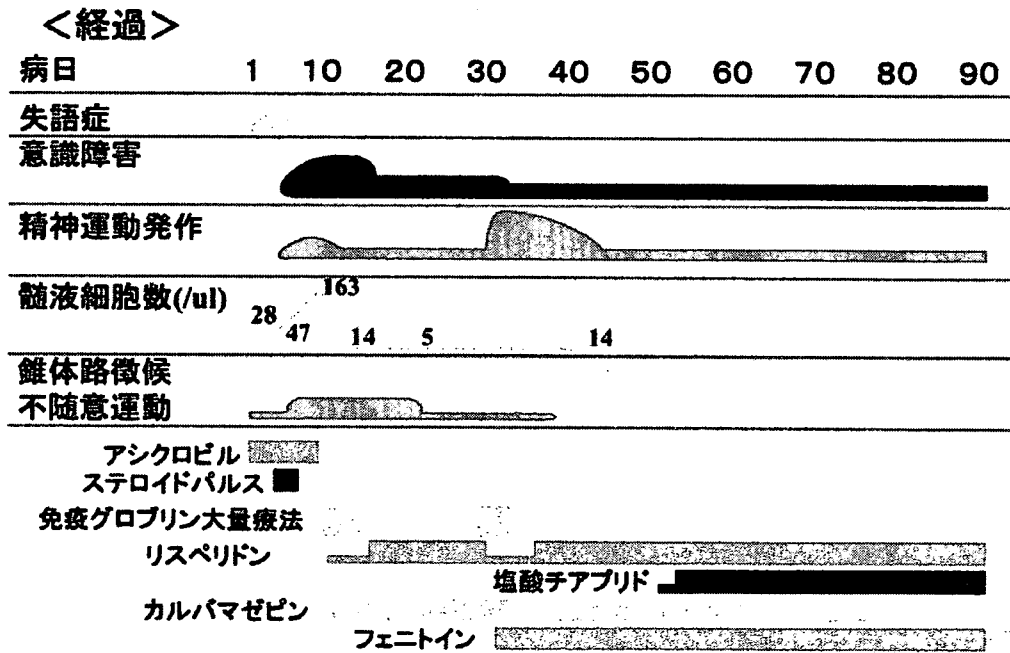


図3

## 日本脳炎の後遺症の検討\*

園田 啓太\*\* 遠藤 智代子\*\*  
田中 薫\*\* 庄司 紘史\*\*

Key Words : Japanese encephalitis, sequelae, stereotyped behavior

従来, 日本脳炎 (Japanese encephalitis : JE) の後遺症として parkinsonism, 片麻痺, 四肢麻痺などが報告されている<sup>1)</sup>. 中国地区 (島根) での JE 発症例<sup>2)</sup> を約 5 年後に診察し, 認知症・失語, 常同行為, 四肢麻痺が残存していた. 最近の JE 例における後遺症を検討する.

## 症 例

患者 : 46 歳, 男性.

既往歴 : とくにない.

現病歴 : 2002 年 9 月 19 日に 39℃ 以上の発熱と不穏症状で発症. 9 月 22 日に失語と右上下肢の不全片麻痺が出現し, 脳炎疑いで入院した. 日本脳炎ウイルス抗体価は, CF 4 倍, 約 3 週後 64 倍, HI 法で 2,560 倍, 2 ME 処理後 640 倍. 頭部 MRI では, 脳幹部と大脳皮質・視床～基底核では左優位に病変を認めた. 発症半年後でも高度な認知症・失語, 右に強い四肢麻痺, ADL 全介助を示し, 2003 年 4 月に退院し自宅療養していたが, 2007 年 4 月, 当科に再評価のため入院した.

入院時現症 : バイタルサインに異常はない. 意識正常で検者・家族らへ視線を向けるが, 発

声・会話・従命はほとんど不能である. 検者の手や口の動きの動作模倣はできるが, 注意の持続性がない. 嚥下は良好で普通食を自己摂食できる. タオルを繰り返したたむ・雑誌を繰り返しめくるなどの常同行為がみられる. 命令により制御されない. 深部腱反射は亢進し, Babinski 反射は陽性. 上下肢とも右優位に痙性麻痺を認め, 下肢は 90° 屈曲し伸展できない. 車椅子使用, 起立・歩行は不能である.

検査所見 : 血算, 血液生化学検査では白血球数 10,630 を除いて異常なかった. 頭部 MRI では, 左優位の大脳半球萎縮が著明で, 大脳半球白質に T2 延長域を認めた (図 1). 脳血流 SPECT では, 大脳半球の血流分布は全体的に低下して, 側頭葉～頭頂葉～後頭葉では左側の低下が目立った (図 2).

経過 : PT, OT, ST による評価・訓練では, 右手の拘縮の改善による右手の運動能力の拡大, 自分の名前など模倣・復唱が可能となる, しかし, 注意の持続はみられなかった. 約 1 カ月後に退院した.

\* Sequelae of Japanese encephalitis. A case report and minireview of recent cases. (Accepted September 13, 2007).

\*\* Keita SONODA, M.D., Chiyoko ENDO, M.D. & Kaoru TANAKA, M.D.: 高邦会高木病院脳疾患センター神経内科 (〒831-0016 福岡県大川市酒見 141-11); The Neurology Division, Neurological Disease Center, Kouhoukai Takagi Hospital, Okawa, Fukuoka 831-0016, Japan.

\*\*\* Hiroshi SHOJI, M.D.: 国際医療福祉大学福岡リハビリテーション学部; The School of Fukuoka Rehabilitation Sciences, International University of Health and Welfare, Fukuoka, Japan.

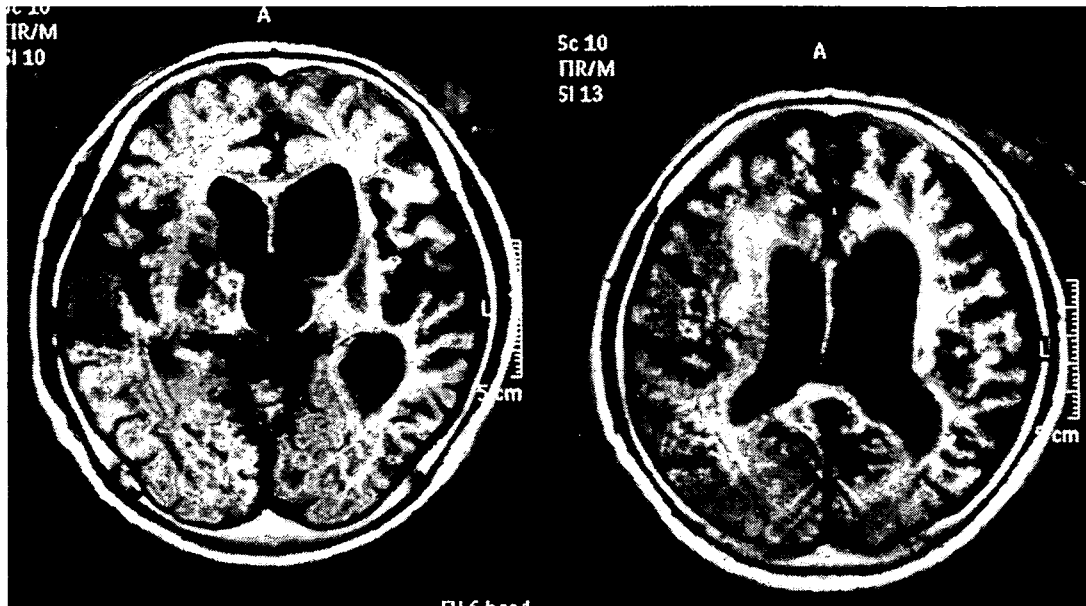


図1 JE発病5年後の頭部MR・FLAIR画像  
左側優位の高度脳萎縮と大脳白質FLAIR高信号域を認める。



図2 IMP脳血流SPECT  
両側大脳半球に血流低下を認め、側頭葉～頭頂葉～後頭葉では左側での低下が目立つ。

## 考 察

主なJE後遺症としてparkinsonism, 片麻痺, 四肢麻痺などが報告されている。最近のJE報告例では, 2002年に本例と同時期発症のOnoら<sup>3)</sup>の58歳女性例でも亜急性期に保続・常同行為がみられた。SPECTでの視床→前頭葉の血流改善とともに改善し, 視床病変による前頭葉補足運動野の障害を推論している。われわれの症例においては, より広範なMRI病変を示し, 繰り返しタオルをたたむ, 雑誌をめくるなどの常同行為が

4年以上持続している。Furiyaら<sup>4)</sup>はJE後遺症として反復性の高体温を報告し, 視床病変からの二次的な視床下部病変を推定した。楠元ら<sup>5)</sup>は視床・基底核など広範なMRI病変を示し, 睡眠時無呼吸症候群を報告, Chungら<sup>6)</sup>は輪状咽頭筋の異常収縮による嚥下障害例を記載している。Monnetら<sup>7)</sup>は東南アジア旅行から帰国後のJE例において, 行動異常・強迫神経症などの精神障害の残存する例を報告しており, 多彩な後遺症報告がみられる。

## ま と め

2002年9月に発症した日本脳炎(JE)症例は後遺症で高度な認知症・失語、常同行為、四肢麻痺が残存していたが、一部のADL改善を認めた。最近のJE症例では多彩な後遺症が記載されているが、頭部MRIで指摘されている視床・脳幹(黒質)・海馬・大脳皮質などJEでの広範な病変に対応しているものと推察される。

## 文 献

- 1) Shoji H, Murakami T, Murai I, et al. A follow-up study by CT and MRI in 3 cases of Japanese encephalitis. *Neuroradiology* 1990 ; 32 : 215-9.
- 2) Ayukawa R, Fujimoto H, Ayabe M, et al. An unexpected outbreak of Japanese encephalitis in the Chugoku district of Japan, 2002. *Jpn J Infect Dis* 2004 ; 57 : 63-6.
- 3) Ono Y, Manabe Y, Sakai K, et al. Clonic perseveration in the subacute stage of Japanese encephalitis. *J Neurol Sci* 2006 ; 251 : 107-9.
- 4) Furiya Y, Hirano M, Nakamuro T, et al. A case of post-Japanese encephalitis with partial hypothalamic dysfunction showing repetitive hyperthermia in summertime. *J Infect* 2006 ; 52 : e143-6.
- 5) 楠元正志, 野田和人, 三浦史郎, ほか. 中枢性睡眠時無呼吸症候群を呈した日本脳炎の一例. 福岡 : 日本神経学会九州神経地方 ; 2007.6.
- 6) Chuang Y-M, Kwan S-Y, Lirng JF, et al. Radiological and manometric diagnosis of cricopharyngeal dysphagia in a Japanese encephalitis survivor. *Eur J Neurol* 2002 ; 9 : 407-11.
- 7) Monnet FP. Behavioural disturbances following Japanese B encephalitis. *Eur Psychiatry* 2003 ; 18 : 269-73.

## &lt;Abstract&gt;

**Sequelae of Japanese encephalitis. A case report and minireview of recent cases.**

by

Keita SONODA, M.D., Chiyoko ENDO, M.D., Kaoru TANAKA, M.D. & \*Hiroshi SHOJI, M.D.

from

The Neurology Division, Neurological Disease Center, Kouhoukai Takagi Hospital, Okawa, Fukuoka 831-0016, Japan and \*The School of Fukuoka Rehabilitation Sciences, International University of Health and Welfare, Fukuoka, Japan.

A 46-year-old man had an acute onset with fever and confusional state, and was admitted to a nearby hospital at the middle of September 2002. He showed altered consciousness with meningeal signs, aphasia, and right hemiparesis. CF and HI titers for the JE virus were raised significantly from the acute to recovery stages. Five years after the onset of the disease, the patient was admitted to our hospital for neurological evaluation and rehabilitation. He was alert, but had no verbal response, and severe dementia and tetraparesis remained. Stereotyped behavior was observed; when he was given a towel or magazine, he repeatedly touched or paged through it.

In recent JE reports in Japan, Ono et al described clonic perseveration and stereotyped movements by thalamo-frontal disconnection. Furiya et al reported repetitive hyperthermia with partial hypothalamic impairment secondary to thalamic lesions. Kusumoto et al described a central type of sleep apnea syndrome following JE. These sequelae are probably attributed to various lesions including thalamus, basal ganglia, brainstem and cortex.

\* \* \*

## 急性辺縁系脳炎・脳症の病理

Neuropathological findings of acute limbic encephalitis and encephalopathy



岡本幸市

Koichi OKAMOTO

群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学

◎急性辺縁系脳炎・脳症の剖検報告は少なく、まだ十分に解明されていない。非ヘルペス性急性辺縁系脳炎(NHALE)の原因は不明であるが、病理学的にはMRIでの急性期の異常所見はおもに浮腫を反映している可能性が高く、慢性期にはいわゆる海馬硬化に類似した病理を示すものと思われる。海馬硬化自体は種々の病因で生じるので、この病変からは病因は推定できない。若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎(AJFNHE)の病理所見では辺縁系に限局した病変はみられず、小血管周囲のリンパ球浸潤は軽度であり、むしろミクログリア/マクロファージの広範な活性化がおもな所見であり、ウイルス自体の感染による脳炎よりも何らかの原因に反応した病変(脳症)が示唆される。解明のためには今後の剖検例の集積が必要である。

**Key word** 辺縁系脳炎, 辺縁系脳症, 病理, 剖検, 海馬硬化

大脳辺縁系の障害を主体とする急性辺縁系脳炎・脳症の病態には種々のものがあり、①ウイルス直接侵襲性(一次性)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・部類不能、に暫定的に分類されている。近年問題となっている“非ヘルペス性急性辺縁系脳炎(NHALE)”<sup>1)</sup>や、亀井ら<sup>2)</sup>のいう“若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎(AJNHE)”は、傍感染性脳炎・脳症に分類されている。また、庄司<sup>1)</sup>は急性辺縁系脳炎(ALE)の病因は多彩であることから一症候群としてとらえられ、ALEは病因別の名称に切り替わりつつあると述べている。ALEは比較的予後が良好なこともあり、剖検報告はきわめて少なく、その詳細な病理所見は十分に明らかにされていない。

本稿ではこれらのなかで、NHALEやAJNHEの病理所見などを中心に述べてみたい<sup>3)</sup>。

## ウイルス直接侵襲性(一次性)脳炎・脳症

ヘルペス性辺縁系脳炎の剖検例の報告は多数あ

るので、成書を参考にさせていただきたい。非ヘルペス性ウイルス性辺縁系脳炎では、HHV-6によるものが最近注目されている。HHV-6は突発性発疹の原因ウイルスで、骨髄移植の経過中に辺縁系脳炎の症状と画像を示す。剖検例は辺縁系にHHV-6がみられている例もあるが、大田ら<sup>4)</sup>は臨床的にHHV-6と考えられる3例の剖検例を2007年の日本神経学会で報告している。それらの組織像ではHHV-6の出現や炎症細胞浸潤はみられず、海馬領域のCA1を中心とした部位に神経細胞脱落がみられ、ウイルス感染の病理像をとらない例があると述べている。この組織像は後述するNHALEの剖検所見に類似しており、注目に値する。

## 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎(NHALE)

庄司ら<sup>1)</sup>のNHALEの定義では、①急性辺縁系脳炎症状、②両側海馬・扁桃体にMRIで異常、③髄液でHSV-1、HSV-2陰性、④髄液所見は軽度異常、⑤悪性腫瘍の合併なし、⑥比較的経過良好、

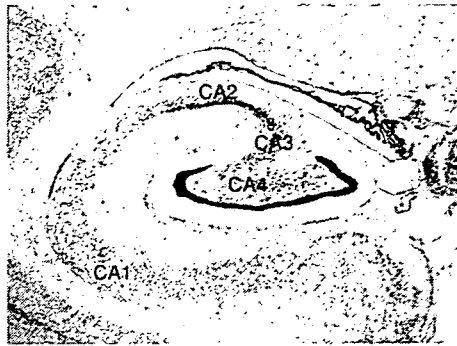


図 1 海馬領域<sup>12)</sup>

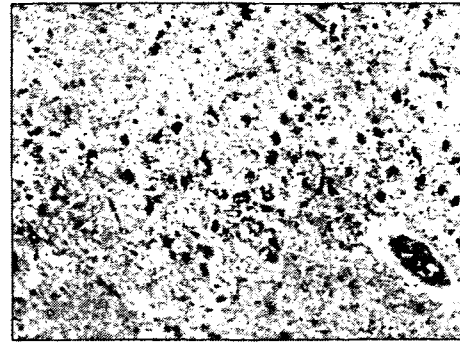


図 2 NHALEと考えられる例の病理的所見  
CA1 領域で神経細胞脱落, 海面状態, アストロサイトの増生がめだつ. HE 染色, ×100.

の 6 項目を満たすことであるが、これらの所見を満足する剖検例の報告はきわめて少ない。

都立神経病院の望月ら<sup>5)</sup>は 2006 年に、“Acute limbic encephalitis: A new entity?” というタイトルで 59 歳女性例を報告している。この症例は発熱 1 週後から意識障害と全身痙攣がみられ、MRI では両側の側頭葉内側と被殻外側に T2 と FLAIR で高信号病変を認め、痙攣発現 12 日目に死亡している。剖検では軽度の脳腫脹以外に外観的には異常なし。組織学的には髄膜炎、壊死、出血、血管炎などはなく、海馬と扁桃体には神経細胞壊死の微小集簇、神経食現象、軽度のリンパ球浸潤といった脳炎様の所見がみられているが、HSV-1 & 2、HHV-6 は免疫染色ではいずれも陰性であったと記載されている。類似の剖検例を 2004 年の日本神経病理学会で三重大学の牧ら<sup>6)</sup>が報告している。53 歳女性で、高熱と頭痛の 7 日後から意識障害、全身痙攣が出現し、MRI で海馬と扁桃体に病変がみられ、発症後 42 日目に死亡している。組織学的には、海馬の CA1, 2, 4 に高度の、CA3 に中等度の神経細胞脱落と神経細胞壊死を認め(図 1)、肥大性アストロサイトの増生が著明であった。扁桃体にも神経細胞脱落、神経食現象、血管周囲に軽度の炎症細胞浸潤、アストロサイトの増生がみられたと記載されている。

著者らが検索できた老年病研究附属病院の 43 歳女性剖検例も類似の経過と病理所見を認めている<sup>3)</sup>。1985 年 9 月末に発熱がみられ、近医で感冒として加療。3 日後に全身痙攣がみられ、痙攣重積状態となった。11 日後の CT で両側側頭葉内側に低吸収域あり。髄液検査では細胞数と蛋白の軽度

の上昇あり。全経過 28 日で死亡。剖検所見ではおもに CA1 の神経細胞脱落、海面状変化、アストロサイトの増生、ミクログリア/マクロファージの増加がみられた(図 2)。また、NHAE 例の MRI でしばしば異常がみられる前障でも、アストロサイトの増生とミクログリア/マクロファージの増加がみられた。大脳では軟膜や小血管周囲の炎症細胞浸潤はなかった。

第 85 回関東臨床神経病理懇話会で、望月らと牧らの 2 例を鏡検する機会があったが、2 例とも海馬領域ではアストロサイトの増生を伴う CA1 の神経脱落がめだち、望月らの症例では海馬にミクログリア/マクロファージの増加と小血管周囲に軽度のリンパ球浸潤がみられた。望月らの症例では発症 20 日前後で、牧らの症例では発症 1 カ月前後で剖検されたという、発症から死亡までの期間の違いも十分考慮しなければならない。

NHAE でみられる側頭葉内側部の MRI 異常がどのような病変を反映しているのかはまだ十分解明されていない。三隅ら<sup>7)</sup>は、痙攣と健忘で発症し、MRI で片側側頭葉内側面に限局した腫大と T2 画像で高信号を呈した 1 例で、脳腫瘍との鑑別が困難であったため脳生検を施行した結果、脳浮腫の所見のみで、側頭葉内側部 MRI 異常は痙攣後に生じた脳浮腫と考えている。NHAE として報告されている例では全身痙攣を生じている例が多く、NHAE の一部での側頭葉内側病変は痙攣後に生じた脳浮腫が含まれている可能性を考慮する必要がある。

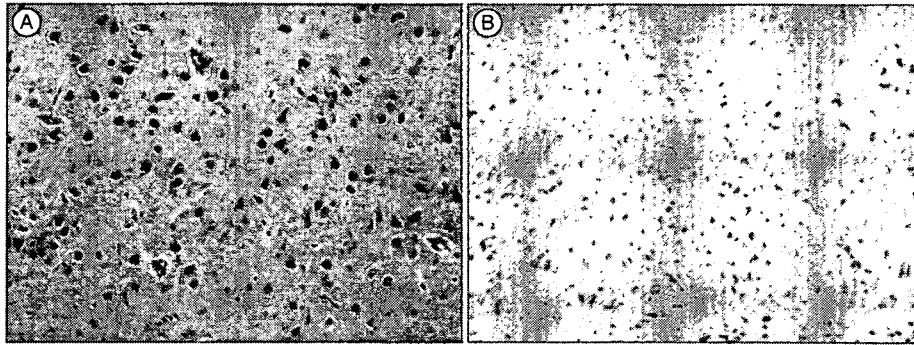


図 3 AJFNHEと考えられる例の病理所見

HE 染色では CA1 に神経細胞脱落やグリオシスはなく、病変はほとんど指摘できないが (A)、隣接切片での抗 CD68 抗体を用いた免疫染色ではミクログリア/マクロファージの増加が著明である (B)。×100。

比較のために、老年病研究所附属病院での 320 剖検例のなかから海馬硬化 (hypocampal sclerosis；すなわち CA1 を中心とした神経細胞脱落とアストロサイトの増生) のみられた 10 例 (54~90 歳、呼吸停止などによる、17 日~11 カ月の経過で死亡) を検討したが、望月ら、牧ら、自験例、大田らの例の海馬領域の病理所見との類似性がみられた<sup>3)</sup>。海馬硬化は虚血や痙攣後以外に、Alzheimer 病や種々の神経変性疾患でもみられており、辺縁系が障害された際にみられるかなり共通した病理所見である。それゆえ、海馬硬化様の病変が NHALE の本来の病変の後期像をみているのか、あるいは痙攣後の、いわゆる海馬硬化の所見が加わった病理をみているのかについてはなお不明であり、NHALE 病理像を明らかにするためには病初期に亡くなった剖検例の集積が必須である。

### 若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎 (AJFNHE)

亀井ら<sup>2)</sup>は、精神症状・意識障害・痙攣などの症状を呈し、急速に悪化し、しばしば人工呼吸器による管理を必要とするが、MRI で限局性の異常所見はなく、最終的な予後が比較的よい、若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎 (AJFNHE) の一群を報告している。その病理所見はなお曖昧であるが、AJFNHE と思われる剖検例も数例みられている。

著者らが検索できた症例は、前田ら<sup>8)</sup>が 1974 年に“急性びまん性リンパ球性髄膜脳炎の 3 剖検例”

として報告したなかの 1 例である。他の 2 例の標本は消失しており、検索できなかった。32 歳の女性で、感冒様症状・頭痛・発熱の後、数日して不眠・混迷・精神運動興奮などがみられ、拒食・尿失禁・強制笑い・チック様不随意運動、ミオクローヌス、大発作が頻発し、痙攣重積と除脳硬直様状態となり全経過 25 日で死亡した。髄液では細胞数 67、蛋白 25、糖 75。剖検所見では軟膜から大脳の広い範囲に小血管周囲性に軽度のリンパ球浸潤がみられ、CA1 では神経食現象が少数みられた。海馬領域を含めて大脳には広範囲にミクログリア/マクロファージの増加もみられた。海馬硬化の所見はみられなかった。

もう 1 例は名古屋大学神経内科の症例で、愛知医大加齢研で剖検された 27 歳の女性例である<sup>3)</sup>。発熱、口周囲の発疹がみられた後、10 日後から異常言動とほぼ 1 日中の抑うつ状態がみられ、その後全身痙攣、意識障害がみられ、全経過 50 日で死亡した。おもな剖検所見では軟膜に軽度のリンパ球浸潤と海馬領域の小血管周囲に軽度のリンパ球浸潤がみられた。海馬領域を含む大脳皮質にミクログリア/マクロファージの増加が著明であったが、CA1 では神経細胞脱落やアストロサイトの増生はみられなかった (図 3)。

上記の 2 例は病理所見が近似しており、病理所見からは辺縁系に限局した病変はみられず、小血管周囲のリンパ球浸潤は軽度であり、むしろミクログリア/マクロファージの活性化がみられ、ウイルス自体の感染による脳炎よりも何らかの原因に

反応した病変(脳症)が示唆される。NHAE とは海馬領域の gliosis を伴う神経細胞脱落を欠く点で病理所見が異なっていた。

また亀井らは、飯塚ら<sup>9,10)</sup>が“急性びまん性リンパ球髄膜脳炎”として報告している症例との類似性を述べている。飯塚らは7例の剖検例を検討しているが、これらの症例の特徴を、①軟膜および実質内の小血管周囲のリンパ球浸潤、②軽度のグリア反応、③神経細胞の変性、④白質を中心とする脳浮腫、とまとめている。これらの病変は一次性ウイルス脳炎でも二次性感染後脳炎でも発生しうると述べている。彼らのその論文の写真をみれば、上述した2例に比べて血管周囲のリンパ球浸潤や脱髄などの病変が強い例が多いが、臨床像や病理所見に類似点も多く、今後 AJNHE と臨床的に診断された剖検例の集積が必要である。

### 傍腫瘍性辺縁系脳炎・脳症

著者らが検索できた症例は59歳の女性<sup>3)</sup>。2003年3月に全身痙攣発作がみられたが、神経学的に異常所見なし。髄液検査で細胞数と蛋白の軽度増加あり。行動異常、幻視、精神運動興奮などがあり、常時見守りが必要となった。MRIで両側側頭葉内側にT2、FLAIRで高信号あり。約6カ月後に肺癌の診断。全経過11カ月で死亡。剖検所見では肺小細胞癌の広範な転移があり、大脳ではCA1に強調される神経細胞脱落と肥大型アストロサイトの増生、海馬歯状回顆粒細胞の中等度脱落がみられたが、支脚とCA2は比較的よく保たれており、小血管周囲にリンパ球細胞浸潤もみられなかった。海馬領域の病変は前述の海馬硬化と類似していた。傍腫瘍性辺縁系脳炎・脳症では本例と同様に炎症所見を欠き、海馬硬化のみを示す剖検例の報告もある<sup>11)</sup>。

謝辞：貴重な剖検例の検索にご協力いただいた名古屋

大学神経内科・坂野晴彦先生、愛知医大加齢研神経病理・吉田眞理先生、三重大学神経内科・葛原茂樹先生、老年病研究所附属病院・高玉真光先生、伊勢崎市民病院・新井正史先生、鈴木 豊先生、都立神経病院・望月葉子先生、群馬大学病態病理学・中里洋一先生に深謝致します。

### 文献

- 1) 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*, **12** : 28-32, 2007.
- 2) 亀井 聡：若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎(Acute juvenile female non-herpetic encephalitis : AJFNHE)。 *神経研究の進歩*, **48** : 827-836, 2004.
- 3) 岡本幸市・他：非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症が疑われた5剖検例の検討。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)。厚生労働科学研究平成18年度報告書, 2007, pp.33-35.
- 4) 大田恵子・他：骨髄移植におけるHHV-6関連脳症の検討。第48回日本神経学会総会(抄), 2007, p.335.
- 5) Mochizuki, Y. et al. : Acute limbic encephalitis : A new entity? *Neurosci. Lett.*, **394** : 5-8, 2006.
- 6) 牧 聡樹・他：非ヘルペス性辺縁系脳炎の1剖検例。 *日本神経病理学会(抄)*, 2004, p.99.
- 7) 三隅洋平・他：痙攣発作で発症し側頭葉内側面に限局した浮腫を呈した1症例：非ヘルペス性急性辺縁系脳炎との関連について。 *臨床神経学*, **46** : 214-217, 2006.
- 8) 前田 進・他：急性びまん性リンパ球性髄膜脳炎の3剖検例：特にヘルペス脳炎との鑑別について。 *最新医学*, **29** : 568-574, 1974.
- 9) 飯塚礼二, 小林義康：急性瀰漫性リンパ球髄膜脳炎および脳症の病理。 *神経研究の進歩*, **8** : 179-426, 1964.
- 10) Iizuka, R. : Beitrag zur akuten diffusen lymphocytaren Meningoencephalitis und Encephalopathie : Klinik und Neuropathologie einer nicht spezifischen Reaktionform des zentralen Nervensystems. *Arch. Psychiat. Zeitsch. Neurol.*, **206** : 705-717, 1965.
- 11) Shinohara, T. et al. : Pathology of pure hippocampal sclerosis in a patients with dementia and Hodgkin's disease : the Ophelia syndrome. *Neuropathology*, **25** : 353-360, 2005.
- 12) Parenti, A. : *Carpenter's Human Neuroanatomy*, 9th ed. Williams and Wilkins, Baltimore, 1996, p.762.



## 症例報告

## 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

加藤 裕司<sup>1)</sup> 中里 良彦<sup>1)</sup> 田村 直俊<sup>1)</sup>  
富岳 亮<sup>1)</sup> 高橋 幸利<sup>2)</sup> 島津 邦男<sup>1)</sup>

**要旨：**症例は19歳男性である。意識障害，痙攣で発症し，振戦，ミオクローヌスが持続した。ステロイド大量療法後，持続性部分てんかん，動作性ミオクローヌス，羽ばたき振戦，協調運動障害が顕在化した。脳脊髄液中で5-HIAAの著明な低下をみとめた。動作性ミオクローヌスにはタンドスピロンが奏効した。本症例では，脳脊髄液中で抗グルタミン酸受容体 e2 IgG 型抗体が検出され，自己免疫病態の関与する脳炎と考えた。

(臨床神経, 47 : 429—433, 2007)

**Key words：**自己免疫性脳炎，抗グルタミン酸受容体抗体，持続性部分てんかん，動作性ミオクローヌス，タンドスピロン

## はじめに

グルタミン酸受容体(GluR)は陽イオンチャネルを形成し，中枢神経系内の速い興奮性シナプス伝達をおこなう重要な分子で，神経発生，記憶・学習の中心的な役割を担っている<sup>1)~4)</sup>。近年，感染にともなう自己免疫性脳炎で抗GluR抗体の関与が報告され<sup>5)</sup>，抗GluR抗体が脳炎症状の一部あるいは全体と関連を有する可能性が指摘されている。さらに，抗GluR抗体陽性の辺縁系脳炎の剖検例も報告され<sup>6)</sup>，新たな疾患単位として認識されつつある。

今回，われわれは，振戦，ミオクローヌス，持続性部分てんかん(epilepsia partialis continua : EPC)と多彩な不随意運動，痙攣を呈した自己免疫性脳炎の1例において，脳脊髄液中に抗GluR抗体を検出した。加えて，脳脊髄液中の5-hydroxyindole acetic acid (5-HIAA)の著明な低下を確認し，セロトニン作動薬タンドスピロンを投与したところ，動作性ミオクローヌスの改善をみた。こうした特異な経過をたどる抗GluR抗体陽性の自己免疫性脳炎は報告されておらず，これら症候の鑑別診断，治療に重要な症例と考え報告する。

## 症 例

患者：19歳，男性。  
主訴：全身の震え。  
家族歴・既往歴：特記事項なし。  
現病歴：2006年2月某日より，39度台の発熱があり近医を

受診した。「インフルエンザ感染症」の診断で(インフルエンザ抗原検査は未施行)，リン酸オセルタミビルが処方された。翌日より解熱していたが，発熱して5日後の朝6時ころ，叫び声と物音がして家人が駆けつけると，全身を強直させていたため，近医へ救急搬送された。近医受診時には，譫妄状態，体温38.9℃で鎮静薬が投与された。鎮静から覚めておきあがろうとした時に顔面，四肢(上肢に強い)に震え，ピクツキが出現した。安静にしていると不随意運動は軽快したが，興奮したり動作時に増悪した。入院時よりフェニトインが投与されたが，不随意運動は改善しなかったため，ミタゾラムが追加された。発熱して11日後，症状が改善しないため当科へ転院した。

入院時現症：体温36.7℃，血圧154/82mmHg，心拍数100/min，整。意識は清明で，心肺に異常所見はなかった。甲状腺は触知しなかった。神経学的所見では，項部硬直をみとめ，口唇から両上肢に約8Hzの律動的な不随意運動に加え，関節運動をともなうすばやい動きが持続し，振戦とミオクローヌスの混在と考えられた。また，会話時にvoice tremorをみとめた。

検査成績：血算，一般生化学，凝固検査は正常範囲内であった。甲状腺機能は正常範囲内で抗サイログロブリン抗体，抗TPO抗体は陰性であった。また，抗核抗体は陰性で，抗SSA抗体，抗SSB抗体，抗GAD抗体も陰性であった。Epstein-Barr virusのVCA-IgM抗体は陰性であった。脳脊髄液は，外観は水様透明で，初圧150mmH<sub>2</sub>O，細胞数1/mm<sup>3</sup>(M:P=1:0)，蛋白46mg/dl，糖53mg/dlと蛋白の軽度上昇をみとめた。脳脊髄液中のヘルペスウイルスおよびインフルエンザの抗体価の有意な変動はみとめず，PCR法でも陰性であった。頭部MRIでは異常所見をみとめなかった。第8病日に施

<sup>1)</sup>埼玉医科大学 神経内科〔〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町大字毛呂本郷38番地〕

<sup>2)</sup>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・小児科〔〒420-8688 静岡県静岡市葵区漆山886番地〕  
(受付日：2006年12月16日)

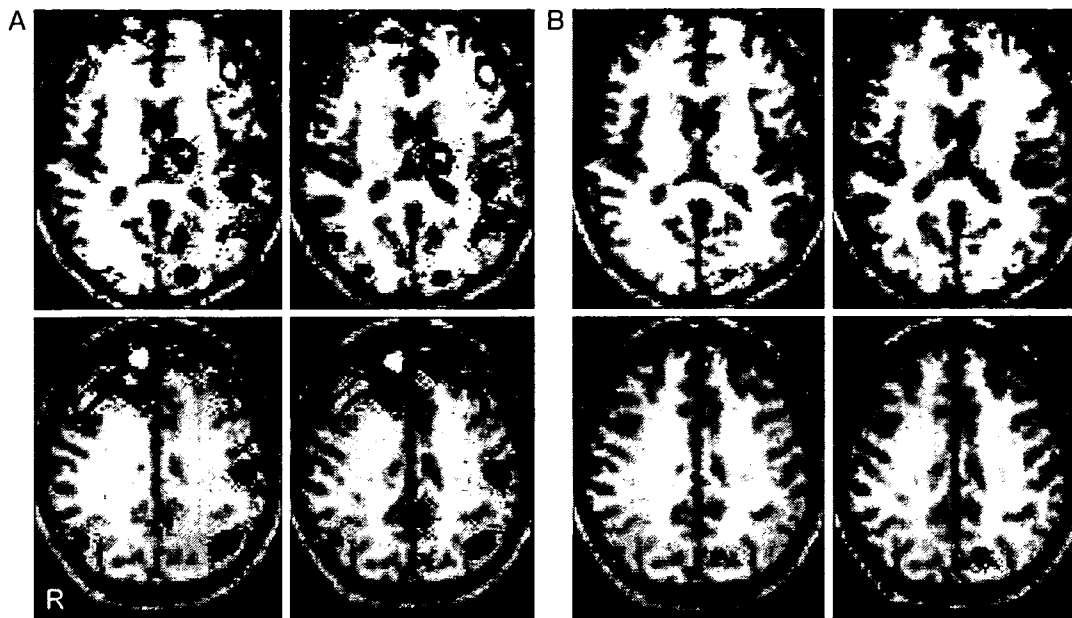


Fig. 1  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD SPECT comparing with average blood flow in cerebellum. Longitudinal change in SPECT. A: 8th hospital day. B: 25th hospital day.

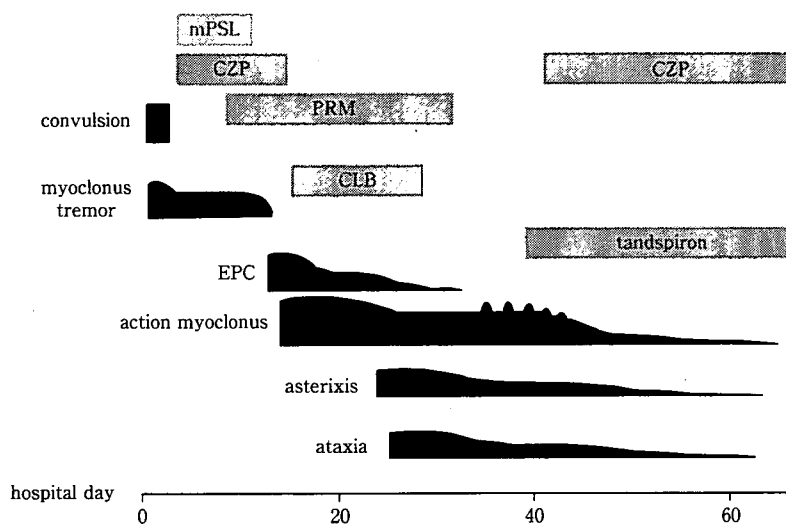


Fig. 2 Clinical course

mPSL: methyl prednisolone

CZP: clonazepam

CLB: clobazam

PRM: primidone

EPC: epilepsia partialis continua

行した  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD 脳血流 SPECT では大脳平均血流量は軽度低下しており、小脳平均血流を基準とした相対表示では、左視床、両側前頭葉を中心に血流減少をみとめた (Fig. 1A)。

経過 (Fig. 2) : 入院時、末梢血、脳脊髄液中の炎症所見が乏しいことから、自己免疫性脳炎を考え、ステロイド大量療法 (メチルプレドニゾン 500mg/日、6日間) を施行した。また、振戦、ミオクローヌスに対しては、クロナゼパムとプリミドン

を併用した。これらにより振戦、ミオクローヌスは軽快した。第13病日より右顔面～頸部、右上肢の痙攣が持続するようになり、いわゆる EPC を呈した。また、同時期より両上肢遠位筋 (右側に優位) に動作性ミオクローヌスがみとめられ、食器が口の前で不規則に揺れ、内容物がこぼれるようになった。体幹にも動作性ミオクローヌスがみとめられ、立ちあがろうとすると比較的粗大で不規則なふるえが出現し独歩不能で、立

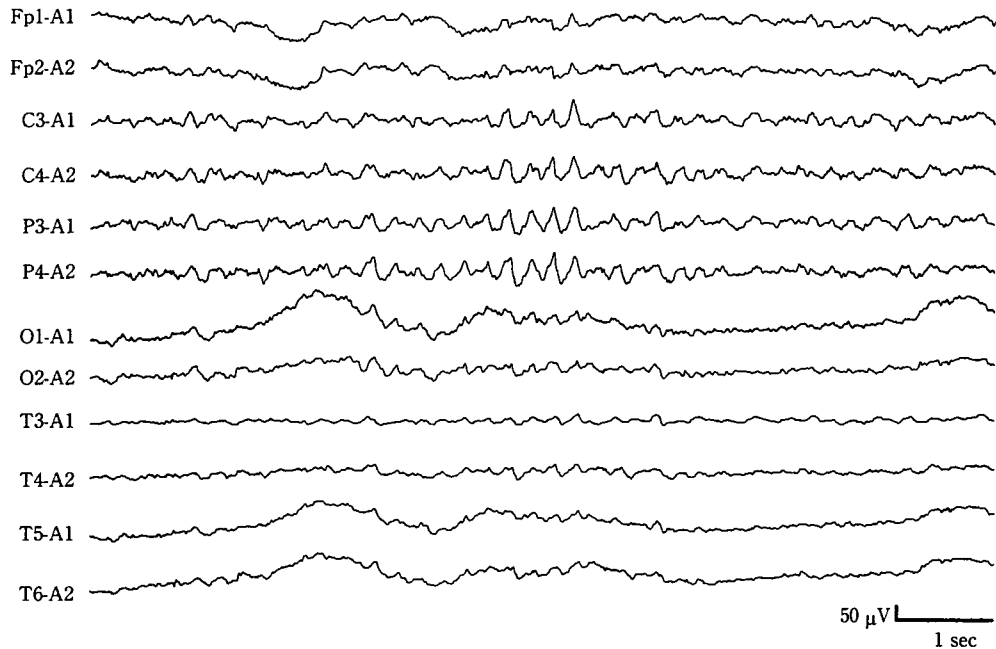


Fig. 3 The electroencephalogram on the 14th hospital day shows continuous diffuse slow waves.

位保持にも介助を要した。第14病日の脳波は4~5Hzのθ波が主体で棘波はみとめなかった (Fig.3)。

第15病日，クロナゼパムからクロバザムへ変更した。第22病日にはEPCは改善したが，新たに両上肢を前方挙上し両手を背屈させると不規則に関節の背屈を維持できず，いわゆる羽ばたき振戦を呈し，アステリキシス (asterixis) と考えられた。加えて，第24病日には四肢協調運動障害が出現した。肝機能障害が出現したことから，クロバザム，プリミドンは漸減・中止とした。第23，32病日の脳波はα波が主体であったが全般性に徐波が散見された。第25病日のSPECTは正常化していた (Fig.1B)。

第31病日から，しばしば全身に硬直，身震いが1~2分間出現するようになった。第15病日に提出した脳脊髄液中の5-HIAAは2.4ng/ml (基準値：21.3~35.7) と著明に低下していたことから，肝機能障害改善後，第40病日よりタンドスピロンを投与した。その後，残存していた動作性ミオクローヌスも軽快し，第50病日には独歩可能となり，第86病日リハビリ科へ転科した。

なお，第7病日の検体でおこなった抗GluR抗体の検討では脳脊髄液中の抗GluRe2 IgG型抗体が陽性であった。抗GluRe2 IgM型抗体，抗GluR82 IgM型抗体，抗GluR82 IgG型抗体は陰性であった。

### 考 察

本症例は，感染後に強直性痙攣で発症し，意識障害改善後より振戦，ミオクローヌスが出現した。末梢血，脳脊髄液に炎症所見をみとめなかったことから，免疫介在性脳炎を考え，ステロイド大量療法を施行した。MRIは経過中，4度施行しいずれ

も異常はなかったが，第8病日に施行した脳血流SPECTで左視床，両側前頭葉に血流減少をみとめた。この所見は，第25病日の時点で正常化しており，本症例の主病巣と思われる。本症例の特徴は，全身痙攣発作の回復後に多彩な不随意運動，EPCが長時間持続し，その内容が変化したことである。本症例は，髄液中で抗GluR抗体が陽性であった点，ステロイドが奏効した点を考慮し，自己免疫性脳炎と考えた。また，ミオクローヌスを中心とした不随意運動，EPCなどの一連の症候は脳炎に起因する motor disorders と考えた。

入院当初みられた振戦，ミオクローヌスは，ステロイド大量療法，さらにクロナゼパムを加えたところ，ミオクローヌスは消失し振戦が主体となった。そこで，プリミドンを併用したところ，症状の改善をみた。振戦，ミオクローヌス消失後，EPC，動作性ミオクローヌスが顕在化した。EPCは，通常の抗てんかん薬では無効なことが多く難治性とされている<sup>7)</sup>ことからクロバザムを投与した。クロバザムはわが国では2000年に発売された比較的新しい薬で，すみやかに有効血中濃度に達し，他の抗てんかん薬で十分な効果がえられないばあいの併用薬としてもちいられ，その有効性<sup>8)</sup>およびEPCへの奏効例<sup>9)</sup>が報告されている。作用機序はベンゾジアゼピン系受容体に選択的に結合し，GABAニューロンの働きを増強すると考えられる。クロバザムによりEPCは消失したが，動作性ミオクローヌスは残存した。

本症例は，動作性ミオクローヌスの責任病巣である小脳歯状核遠心系と橋被蓋には異常をみとめなかったが，その投射部位である視床-大脳皮質系にはSPECTで血流低下をみとめた。左視床で血流低下をみとめたことは，EPCが右顔面~頭部，右上肢にみられたこと，右上肢優位に動作性ミオクローヌスをみとめたこととの関連が示唆される。そこで，脳脊髄液

中の5-HIAAを測定したところ、著明な低下をみとめたため、セロトニン作動薬タンドスピロンを投与し、動作性ミオクローヌスも改善した。タンドスピロンは、膜電位の過分極作用あるいはGABA放出の増強作用というクロナゼパム、バルプロ酸ナトリウムとはことなる機序で神経活動を抑制することが考えられる<sup>10)</sup>。低酸素脳症にひき続いておこる動作性ミオクローヌス(Lance-Adams症候群)に対しては、セロトニン前駆体である5-hydroxytryptophan (5-HTP)投与の有効性が確立している<sup>11)</sup>。一般に低酸素脳症以外のミオクローヌスを呈する疾患では脳脊髄液中の5-HIAA低下はまれで、5-HTP療法も効果がないとされている。しかし、本症例のように脳炎に合併したopsoclonus-polymyoclonia症候群でも5-HIAA低下が報告されている<sup>12)</sup>。今後、脳炎においても難治性の動作性ミオクローヌスをみとめる症例では、脳脊髄液中の5-HIAA低下を確認し、セロトニン作動薬を積極的に投与すべきと考える。

EPC改善後に顕著になった羽ばたき振戦、四肢協調運動障害は、薬剤による副作用の可能性も完全には否定できないが、脳炎にともなう一連の症候と考える方が自然であろう。本症例でみとめた羽ばたき振戦は電気生理学的検討をおこなっていないが、臨床的にそれまでのミオクローヌスとは出現様式がことになっており、アステリキシスの可能性が大きい。脳炎にともなうアステリキシスの報告はまれであるが、ミオクローヌス改善後にアステリキシスが顕在化したウイルス性脳炎の報告がある<sup>13)</sup>。また、視床出血にともなうアステリキシスの報告があり、本症例のアステリキシスの病巣として視床の関与が示唆された<sup>14)</sup>。

本症例では脳脊髄液中の抗GluR $\epsilon$ 2抗体が陽性であった。抗GluR抗体が産生される機序は明らかではないが、2つの説が提出されている。感染、外傷などからT細胞が活性化され、細胞性免疫による組織障害がおこり、その結果として中枢神経系内に抗体が産生されるという説<sup>15)16)</sup>と、何らかの感染にともなって生成された抗体が分子相同性を有するとGluRに対する抗体となり<sup>17)</sup>、けいれん重積などにより透過性の亢進した血液脳関門を通過し、中枢神経系で障害をおこす説である。本症例は、末梢血中で抗GluR抗体が検出されなかったことより前者の説にあてはまると考えられるが、抗体産生の始まった時期を推定することはできない。抗GluR $\epsilon$ 2抗体は、小児のEPCを呈するRasmussen脳炎<sup>5)18)</sup>で高率に陽性であるが、急性脳炎や非進行性のEPCでも陽性を示すこと<sup>18)</sup>から、中枢神経系での自己免疫反応の関与を示す抗体と考えられている。本症例でも不随意運動、EPCといった症状の出現に関与した可能性がある。持続性、難治性の不随意運動、EPCを呈する症例では、抗GluR抗体の検索が必要と思われる。

## 文 献

- 1) 木下彩栄, 重本隆一: グルタミン酸受容体と神経疾患. 脳の科学 (1999年増刊号) 1999; 21: 153—157

- 2) 小室 仁, 熊田竜郎: 神経の発生と発達におけるグルタミン酸受容体の役割. Clin Neurosci 2006; 24: 153—156
- 3) 中沢一俊: グルタミン酸受容体と記憶・学習. Clin Neurosci 2006; 24: 157—160
- 4) Pin JP, Duvoisin R: Neurotransmitter receptors I. The metabotropic glutamate receptors: structure and functions. Neuropharmacology 1995; 34: 1—26
- 5) Takahashi Y: Infections as causative factors of epilepsy. Future Neurol 2006; 1: 291—302
- 6) Mochizuki Y, Mizutani T, Isozaki E, et al: Acute limbic encephalitis: A new entity? Neurosci Lett 2006; 394: 5—8
- 7) Ropper AH, Brown RH: Principles of neurology, 8th ed. McGraw-Hill, New York, 2005, p 281
- 8) Corman C, Guberman A, Benavente O: Clobazam in partial status epilepticus. Seizure 1998; 7: 243—247
- 9) 高橋輝行, 田村正人, 津田浩昌ら: 周期性一側性てんかん型放電 (PLEDs) が再出現した持続性部分てんかんの1例. 神経内科 2003; 58: 399—406
- 10) 三苦 博, 岩崎孝之, 三浦英明ら: セロトニン作動薬タンドスピロンが有効であった動作性ミオクローヌスの1例. 神経内科 1998; 49: 432—437
- 11) Van Woert MH, Sethy VH: Therapy of intention myoclonus with L-5-hydroxytryptophan and a peripheral decarboxylase inhibitor, MK 486. Neurology 1975; 25: 135—140
- 12) 西山和利, 城所功文, 松本恵子ら: 経過中髄液5-HIAAの変動したopsoclonus-polymyoclonia症候群. 神経内科 1992; 36: 83—85
- 13) Muneta S, Yamashita Y, Fukuda H, et al: Asterixis and atactic seizures in association with bilateral insular lesions in a patient with viral encephalitis. Internal Medicine 1995; 34: 756—761
- 14) Donat JR: Unilateral asterixis due to thalamic hemorrhage. Neurology 1980; 30: 83—84
- 15) 高橋幸利: 小児期中枢神経感染症による難治てんかんにおける抗GluR $\epsilon$ 2自己抗体の存在. 日本小児科学会誌 2002; 106: 1402—1411
- 16) Takahashi Y, Matsuda K, Kubota Y, et al: Vaccination and infection as causative factors in Japanese patients with Rasmussen syndrome: Molecular mimicry and HLA class I. Clin & Dev Immunol 2006; 13: 381—387
- 17) Rogers SW, Andrews PI, Gahring LC, et al: Autoantibodies to Glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. Science 1994; 265: 648—651
- 18) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al: Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. Neurology 2003; 61: 891—896