

は細菌莢膜多糖類を標的としたラテックス凝集反応による検出で、測定が迅速、partially treatedでも検出する可能性がある点が利点である。しかし、対象菌は限られ、耐性菌の判別は不可能である。検出率は菌種で異なるが、50-100%と幅が広い。一方、この検出率は培養同定例での頻度で、培養陰性では7%と低値になる。PCR法は、測定が迅速、partially treatedでも検出可能、および耐性菌か否か判断できる点が利点である。しかし、対象菌が限られ、かつ菌ごとに検索しなければならないことが欠点であった。このような状況で、近年多種類の細菌を一度に鑑別可能なmultiplex PCR法が報告<sup>6)</sup>されている。細菌に共通の23S ribosomal RNAにユニバーサルプライマーを設定し、更に菌種特異プライマーを併用した方法で、今後この普及が望まれる。

#### b. 結核性髄膜炎

結核菌の検索には、塗抹・培養、髄液アデノシンデアミナーゼ(adenosine deaminase: ADA)、およびPCR法がある。塗抹の検出率は10-22%と低い<sup>9)</sup>。ただし、遠沈し、その下層を用いると検出率が上がるともいわれている<sup>9)</sup>。培養は、最も信頼性のある病原診断である。しかし、結果が得られるまでには4-8週間を要し、早期診断上有用ではない。髄液ADAの検出感度は44-95%、特異性は75-92%である。髄液ADAは、早期診断上有用性はあるが、偽陽性、特に細菌性髄膜炎での偽陽性が問題である。この点から、近年、ADAのアイソザイムの測定が特異性の向上に有用との報告<sup>9)</sup>がなされている。一方、本症のPCR法の感度は75-100%、特異性は90-100%とされている。しかし、最小検出感度が異なると判定も異なる。剖検確定例や培養陽性例でのsingle PCR法偽陰性が報告されている。したがって、実施方法について知識をもち、その結果を臨床的に判断することが必要である。

#### c. 真菌性髄膜炎

真菌の検索には、塗抹・培養、髄液クリプトコッカス抗原検出、およびPCR法がある。培養の検出率は、未治療でも約60%と低い。ラテックス凝集反応によるクリプトコッカス抗原は、早期診断上は有用性はあるが、偽陽性が問題で

ある。一方、髄液のPCR法については、幾つかの真菌に対し報告がなされてきたが、十分な感度と特異性はいまだ確立されていなかった。しかし、近年、複数の主な真菌を同時にカバーできるmultiplex PCR法が開発され良好な感度と特異性が報告<sup>7)</sup>されており、今後この方法による真菌性髄膜炎での臨床検討が待たれる。

#### d. 単純ヘルペス脳炎

単純ヘルペスウイルス(HSV)の検索には、PCR法によるHSV-DNA検出、および抗HSV抗体の測定がある。髄液を用いたPCR法によるHSV-DNA検出は、早期診断の標準的手法として確立している。PCR法は感度79-100%、特異性94-100%と高い値を示す<sup>9)</sup>。しかし、症例の集積とともに、偽陰性と実施方法による最小検出感度の相違が問題としてあげられる。偽陰性は、髄液検体の採取時期およびアシクロビルの投与期間と関連する。PCR法陽性率は、発症から24-48時間以内と発症10-14日以降、更にアシクロビル投与1週間以降で低くなり、臨床的な意味での偽陰性を呈する可能性がある。発症早期や2週間以後に陰性を呈しても本症を除外できない。以上から、陰性の場合には再度髄液を採取し再検査することが欧州のガイドライン<sup>9)</sup>でも推奨されている。実施方法により最小検出感度が異なると、結果が異なる。現在、通常のsingle PCR法、nested PCR法、およびreal time PCR法がある。一般に、通常のsingle PCR法よりもnested PCR法は最小検出感度が高い。real time PCR法は、迅速かつ簡便にできウイルス量の定量も可能である。発症1週間以内で通常のsingle PCR法の陽性率は60-80%、nested PCR法では95-100%と報告されている<sup>10)</sup>。本症では、少なくとも10 $\mu$ l当たり10-20copy未満の検出感度が必要である。しかし、我が国の外部検査施設のPCR法は、多くが通常のsingle PCR法で、この求められている最小検出感度を満たしていない。以上より、PCR法は、測定方法や最小検出感度の知識をもち、その結果を臨床的に判断することが必要である。

抗HSV抗体の測定では、髄液HSV抗体価の経時的かつ有意な上昇、および髄腔内抗体産生

を示唆する所見を確認する。なお、有意な上昇の判定では、測定方法と結果表示に留意する。補体結合反応、中和反応などの段階希釈では2管以上の上昇を有意とする。しかし、enzyme-linked immunosorbent assayでは吸光度による直接表示、任意に設定した単位による表示もあり、有意な上昇や髄腔内抗体産生の判定は慎重を要する。髄腔内抗体産生では、前提条件として、血清・髄液の抗体価がいずれも陽性であることが必要である。通常、髄腔内抗体産生の所見は、発症から10日以上経たないと信頼性のある判定にならない。一方、髄腔内抗体産生の評価では、帯状疱疹ウイルスとの交差反応、多発性硬化症で偽陽性を呈する場合があります。このように抗体診断では偽陽性が存在するが、PCR法でも偽陰性があり、偽陽性に留意して用いるなら、髄腔内抗体産生は信頼性のあるretrospectiveな診断法として位置づけられている。欧州ガイドラインでも髄腔内抗体産生の確認はPCR法と並列して扱われている。以上より、急性期では、髄液を用いたPCR法を主体として検索するが、発症2週間以後は陰性化するので、髄腔内抗体産生の評価も併せて検討する。

## 2. 治 療

髄膜炎・脳炎の治療上の留意点として、①神経学的検査より病原確定を待たずに治療開始する人が多いこと、②細菌性では薬剤の使用量は他臓器の感染症より多くを必要とすること(髄液移行や髄液濃度の確保のために)、③抗ウイルス薬は規定の用量・期間に従い、軽症だからといって投与量の減量や投与期間の短縮は慎むことがあげられる。

従来、細菌性髄膜炎の起炎菌不明時の第一選択薬はアンピシリン+セフトキサシム(またはセフトリアキソン)であったが、耐性菌の増加に伴い、米国感染症学会からは、50歳以下の成人例ではセフトキサシム(またはセフトリアキソン)+バンコマイシンを第一選択薬として推奨<sup>11)</sup>し、その後のSanford guideなど米国の診療ガイドラインは、これに準拠している。ただし、糖尿病など消耗性疾患を有する場合は、上記2剤

にアンピシリンを加えるとしている。

一方、英国感染症学会作業部会のガイドライン<sup>12)</sup>では、アンピシリン+セフトキサシム(またはセフトリアキソン)で開始するも、適宜バンコマイシンを追加するとしている。我が国でも、耐性菌の増加に伴いバンコマイシンやカルバペネム系抗生物質の使用頻度は増加している。このような状況から、本症の第一選択薬の再考が必要となってきており、現在日本神経学会・日本神経治療学会・日本神経感染症学会の合同による、本症の診療ガイドライン作成作業が進行している(2006年度中に公表予定)。

我が国での細菌性髄膜炎の髄液から分離されたペニシリン耐性肺炎球菌におけるMIC<sub>90</sub>(90%最小発育阻止濃度)の検討結果では、パニペネムが最も低値で、メロペネムとバンコマイシンがそれに続いている。したがって、免疫能が正常な成人例の選択薬として、MICが低く耐性菌にまでスペクトラムがあり、かつ髄液移行も比較的良好である‘カルバペネム系抗生物質(パニペネム・ベタミプロン合剤またはメロペネム)’あるいは、‘第3世代セフェム系抗生物質(セフトキサシムまたはセフトリアキソン)+バンコマイシン’が推奨される<sup>13)</sup>。米国感染症学会の‘第3世代セフェム系抗生物質(セフトキサシムまたはセフトリアキソン)+バンコマイシン’による初期治療は、確かにスペクトルとしては十分である。しかし、バンコマイシンの使用頻度の増加に伴い、バンコマイシン耐性菌の出現頻度が上昇することが予測され、この状況を抑制したいとの考えに立脚し、カルバペネム系抗生物質を併記にて推奨する<sup>13)</sup>。事実、バンコマイシンが広く使用されている米国では、バンコマイシン耐性腸球菌やバンコマイシン耐性肺炎球菌による髄膜炎が既に報告<sup>14,15)</sup>されている。肺炎球菌は、Vnc S histidine kinaseの低下によりバンコマイシンに耐性化し、同時に他の薬剤に対しても耐性化する<sup>16)</sup>ので、バンコマイシン耐性肺炎球菌の増加は危惧される。我が国では、バンコマイシン耐性菌による髄膜炎の報告は現時点ではないが、その動向には留意が必要である。

一方、カルバペネム系抗生物質についても、

その使用頻度の増加に併せ、今後、その分離株の MIC が上昇し、耐性化してくることも十分想定される。今後この点についてもその動向には留意が必要である。なお、細菌性髄膜炎では、小児・成人例ともに、急性期に抗生物質と同時にまたは直前に短期の副腎皮質ステロイド併用が有用であることが確立している。この主な使用理由は、抗生物質で細菌が死滅した際に放出される、壁産物などにより誘導される炎症性メディエーターのカスケードを抑制することにある。

結核性髄膜炎の第一選択薬は、最近の英国感染症学会作業部会のガイドライン<sup>12)</sup>では、isoniazid (INH), rifampicin (RFP), pyrazinamide (PZA) の 3 剤で開始し、その後必要なら 4 剤 [streptomycin (SM), etambutol (EB) のいずれか] にしている。一方、米国小児科学会感染症部会や米国の診療ガイドラインでは、小児・成人のいずれも INH+RFP+

SM+PZA 併用が推奨されている。本症の第一選択薬に最初から SM や EB を入れるべきか否かについては、現時点でも意見が分かれている。なお、結核性髄膜炎でも、急性期に抗生物質と同時に短期の副腎皮質ステロイド併用が有用であることが確立している。この使用理由は、併発する血管炎による脳梗塞の予防などのために用いる。一方、単純ヘルペス脳炎でも急性期にアシクロビルと副腎皮質ステロイドを併用して使用した方が、転帰良好であることを最近、我々は報告<sup>17)</sup>した。

### おわりに

中枢神経系感染症である髄膜炎・脳炎の診断・治療について最近の動向を中心に概説した。Neurological emergency である中枢神経系感染症は、初療が患者の予後のうえから極めて大切であり、十分な知識のうえに、手際の良い検査手順および適切な治療計画が重要である。

### ■ 文 献

- 1) Kamei S, Takasu T: Nationwide survey of the annual prevalence of viral and other neurological infections in Japanese inpatients. *Intern Med* 39: 894-900, 2000.
- 2) 亀井 聡: 髄膜炎・脳炎, 神経疾患最新の治療 2006-2008 (小林祥泰, 水澤英洋編), p112-117, 南江堂, 2006.
- 3) Sáez-Llorens X, McCracken GH Jr: Bacterial meningitis in children. *Lancet* 361 (9375): 2139-2148, 2003.
- 4) Corless CE, et al: Simultaneous detection of *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, and *Streptococcus pneumoniae* in suspected cases of meningitis and septicemia using real-time PCR. *J Clin Microbiol* 39: 1553-1558, 2001.
- 5) Thwaites G, et al: Tuberculous meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68(3): 289-299, 2000.
- 6) Schutte CM, et al: Significance of cerebrospinal fluid adenosine deaminase isoenzymes in tuberculous (TB) meningitis. *J Clin Lab Anal* 15(5): 236-238, 2001.
- 7) Luo G, Mitchell TG: Rapid identification of pathogenic fungi directly from cultures by using multiplex PCR. *J Clin Microbiol* 40(8): 2860-2865, 2002.
- 8) Lakeman FD, Whitley RJ: Diagnosis of herpes simplex encephalitis: application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *J Infect Dis* 171(4): 857-863, 1995.
- 9) Cinque P, et al: The role of laboratory investigation in the diagnosis and management of patients with suspected herpes simplex encephalitis: a consensus report. The EU Concerted Action on Virus Meningitis and Encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61(4): 339-345, 1996.
- 10) Kamei S, et al: Comparative study between chemiluminescence assay and two different sensitive polymerase chain reactions on the diagnosis of serial herpes simplex virus encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67(5): 596-601, 1999.
- 11) Tunkel AR, et al: Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 39(9): 1267-1284, 2004.

- 12) Begg N, et al: Consensus statement on diagnosis, investigation, treatment and prevention of acute bacterial meningitis in immunocompetent adults. British Infection Society Working Party. J Infect 39: 1-15, 1999.
- 13) 亀井 聡: 細菌性髄膜炎成人例における起炎菌の検索と治療の進め方. 日本医事新報 4236: 12-16, 2005.
- 14) McCullers JA, et al: Isolation and characterization of vancomycin-tolerant *Streptococcus pneumoniae* from the cerebrospinal fluid of a patient who developed recrudescence meningitis. J Infect Dis 181: 369-373, 2000.
- 15) Perez Mato S, et al: Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* meningitis successfully treated with chloramphenicol. Pediatr Infect Dis J 18: 483-484, 1999.
- 16) Novak R, et al: Emergence of vancomycin tolerance in *Streptococcus pneumoniae*. Nature 399: 590-593, 1999.
- 17) Kamei S, et al: Evaluation of combination therapy using both aciclovir and corticosteroid in adult patients with herpes simplex encephalitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 76(11): 1544-1549, 2005.

＝ 症 例 報 告 ＝

小児非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の 1 例

— acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS) との比較 —

菊地 正広<sup>1</sup> 渡邊 周永<sup>1</sup> 高橋 幸利<sup>2</sup>

**要旨** 9歳で発症した非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHAE) の 1 男児例を経験した。症例は 4 日間の発熱、消化器症状の後、けいれん重積、意識障害、精神症状で発症した。けいれんは薬剤抵抗性の複雑部分発作や全身強直間代発作で pentobarbital の持続静注を必要としたが、離脱後は明らかな神経学的後遺症を残さなかった。経過中、両側前障に FLAIR 画像で一過性の高信号域を認めた。一方、本症例は非典型的ではあったが、栗屋・福山らの「特異な脳炎・脳症後てんかんの一群」、あるいは佐久間らの acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS) とも考えられ、頻回のけいれんを特徴とする感染後辺縁系脳炎は一部で AERRPS とオーバーラップするものと考えられた。

**見出し語** 辺縁系脳炎、特異な脳炎・脳症後てんかんの一群、acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS)、抗グルタミン酸受容体抗体、前障

はじめに

ヘルペス脳炎様の辺縁系症状で発症する急性脳炎で、ウイルス学的検索によりヘルペスウイルスの関与が証明されず比較的前後の良好な症例が内科領域で非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (non-herpetic acute limbic encephalitis, 以下 NHAE) として報告されてきている<sup>1)</sup>。本疾患は 20～30 歳代に好発し、小児例の報告はまだそれほど多くない。今回、発熱、嘔吐などの感染症状の後にけいれん重積で発症し、MRI で両側前障に一過性の高信号域を認めた NHAE と考えられる 9 歳男児例を経験した。本症例は急性期から回復期まで種々の抗けいれん薬に抵抗する複雑部分発作や全身強直間代発作を呈し、いわゆる「特異な脳炎・脳症後てんかんの一群」の概念にも含まれるとも考えられたので、その関連性についても文献的考察を加え報告する。

I 症 例

**症 例** 9 歳男児

**主 訴** 発熱、けいれん、意識障害

**家族歴** 特記すべきことなし。

**既往歴** 熱性けいれん (1 歳, 2 歳時。脳波異常なし)

**現病歴** 2003 年 10 月 11 日より発熱 (最高 40.1℃) が続き、嘔吐、腹痛もあった。14 日に当科を受診し、倦怠感が強い入院となった。

**入院時現症** 体温 40.2℃。顔色やや不良。皮膚に水泡なし。意識は清明で、臍上部に圧痛を認めたが、肝脾は触知しなかった。頸部リンパ節触知せず。その他、一般理学的、神経学的所見に異常はみられなかった。

**入院時検査所見** 血液検査で WBC 1,000/ $\mu$ l, Plt 69,000/ $\mu$ l と血球減少を認め、AST 120 U/l, ALT 117 U/l, LDH 667 U/l, フェリチン 1,125 ng/ml,  $\beta$  2MG 2.76 mg/l と上昇していた。骨髓穿刺では有核細胞数は正常で血球貪食像はみられなかった。

**入院後経過 (図 1)** 入院後、輸液のみで翌日には解熱し嘔気、嘔吐も消失したが、寝ていることが多く腹痛を時々訴えていた。入院 3 日目の 17 日夜、39℃の再発熱とともに、眼瞼のピクツキ、上肢から全身に拡がる 1 分程度の間代性けいれんがみられた。けいれんは diazepam 静注で一時的に抑制したが、その後眼瞼、四肢のピクツキ、全身の間代性けいれんが頻発し、発作間歇期も意識レベルは Japan Coma Scale (JCS) 20 程度であった。髄液検査では細胞数 1/ $\mu$ l, 糖 62 mg/dl と正常であったが、蛋白は 45 mg/dl と軽度上昇していた。頭部 CT, MRI では異常を認めなかったが、脳波は全般性高振幅徐波であった (図 2)。

脳炎の診断で midazolam (MDL) 持続静注、methylprednisolone (mPSL) パルス療法 3 日間とともに、翌日より

<sup>1</sup> 日立総合病院小児科

<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

連絡先 〒317-0077 日立市城南町 2-1-1

日立総合病院小児科 (菊地正広)

E-mail: masahiro.kikuchi@ibabyo.hitachi.co.jp

(受付日: 2006. 5. 18, 受理日: 2006. 9. 11)

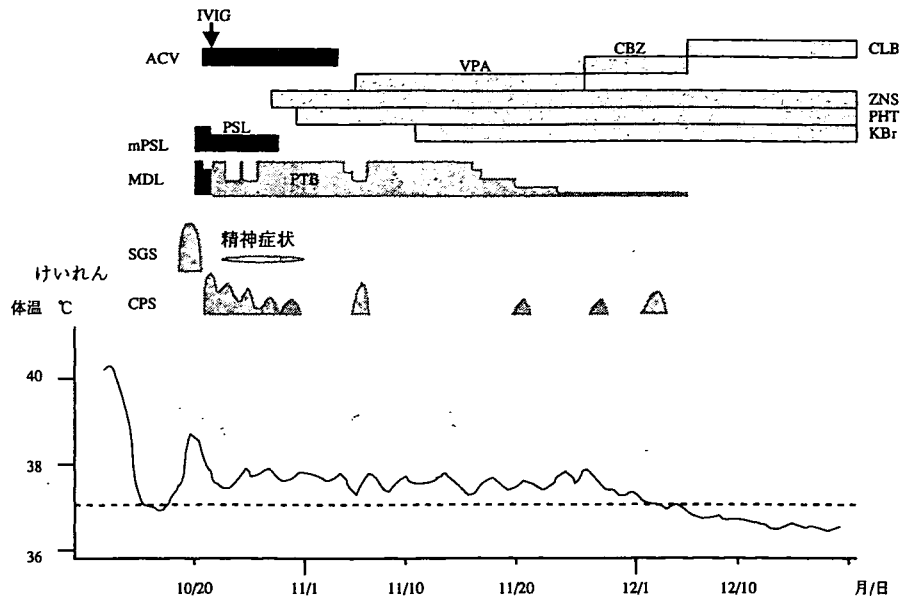


図1 入院後経過

IVIG: intravenous immunoglobulin, ACV: acyclovir, mPSL: methylprednisolone, MDL: midazolam, PSL: prednisolone, PTB: pentobarbital, VPA: valproate sodium, CBZ: carbamazepine, CLB: clobazam, ZNS: zonisamide, PHT: phenytoin, KBr: potassium bromide, SGS: secondary generalized seizure, CPS: complex partial seizure

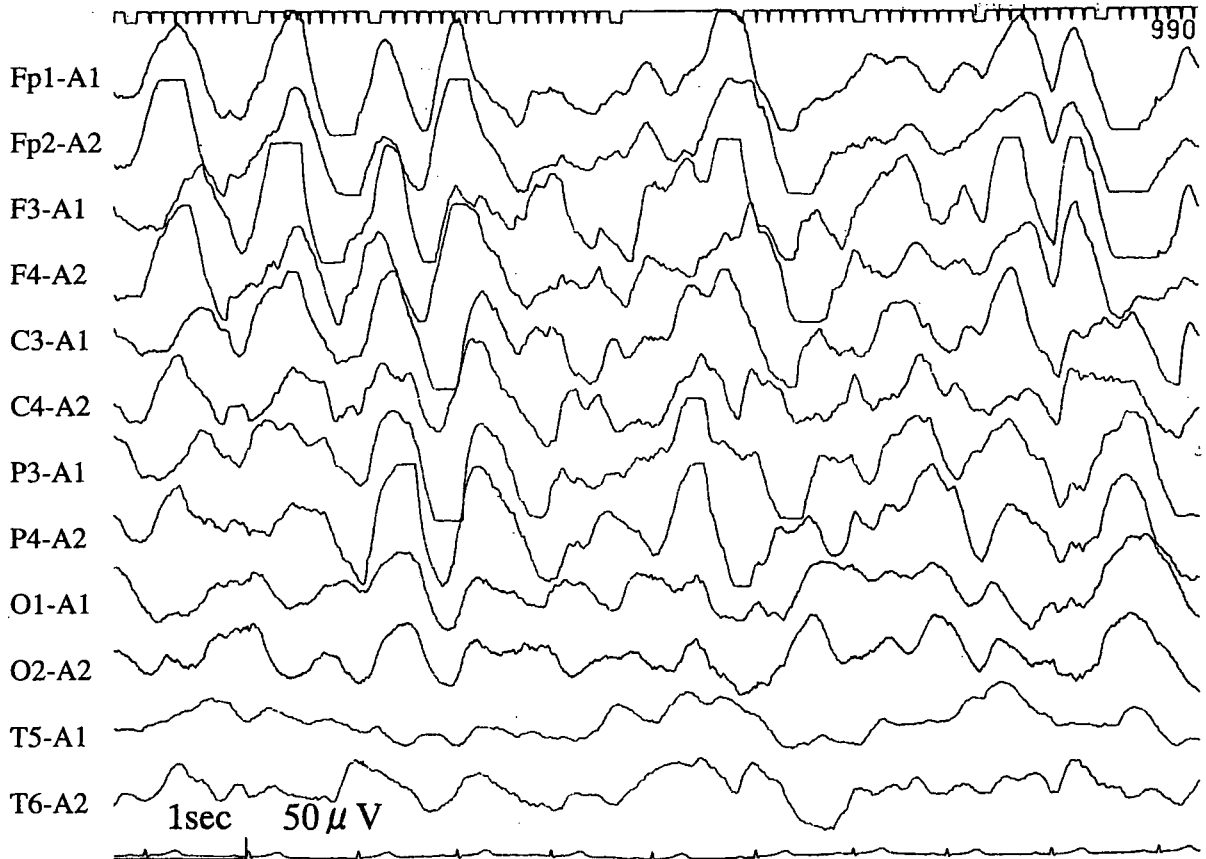


図2 発症時脳波 (10月18日)

全般性高振幅徐波が出現している

acyclovir (ACV) を11日間使用したが、右上肢を伸展、左上肢屈曲、両下肢を伸展、一点凝視し口をもぐもぐさせる複雑部分発作や全身強直間代発作が頻発した。発作間歇期には「虫が見える」「友達が後ろにいる」「友達の声が聞こえる」などの幻視、幻聴や見当識障害、構音障害、記銘障害がみられた。けいれんはMDL持続静注でも完全にコントロールできないためpentobarbital (PTB) 持続静注を開始しようやく消失した。以後、けいれんはPTBを減量すると出現するという状態をくりかえし $\gamma$ -globulin, valproate sodium (VPA), carbamazepine (CBZ) などによる治療に抵抗した。幻視、見当識障害は発作群発時に特に顕著であった。その後けいれんはzonisamide (ZNS), phenytoin (PHT) に臭化カリウム (KBr), clobazam (CLB) を加えることによりコントロールできるようになり、11月末PBTから離脱、37℃台後半の発熱も落ち着き12月19日退院となった。その後ZNS, CLB, PHT, KBrを継続しているが、半年後、1年後に複雑部分発作の群発がみられた。6カ月後の田中 Binet テストでIQは107であった。3カ月後の脳液では基礎波の徐波化、多焦点性棘波が残っていた。

脳炎発症時(10月18日)のその他検査所見では抗核抗体陰性、血清補体正常であった。10月18日の髄液ではNSE正常、髄液サイトカインはIL-6が182 pg/ml (正常値0.11-0.59 pg/ml<sup>17)</sup>)と上昇していたが、IF $\gamma$ は上昇していなかった。ウイルス検索では10月18日の髄液単純ヘルペスウイルス(HSV)抗体の上昇はなく、髄液HSV-PCRも陰性であった。その他のウイルス抗体価も調べた範囲では有意な上昇はみ

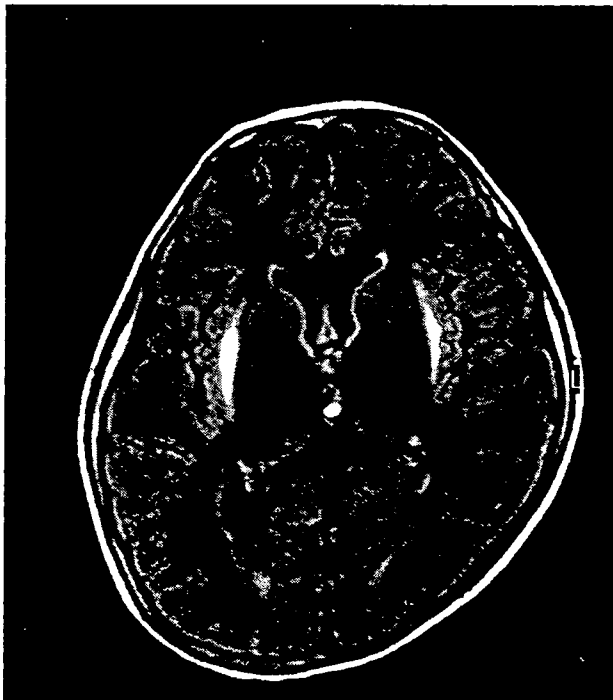


図3 頭部MRI (10月27日FLAIR)  
両側前障に高信号を認める

られなかった。11月10日の髄液の抗グルタミン酸受容体 (GluR) 抗体は $\delta 2$ 抗体がIgM, IgGとも陽性であったが、 $\epsilon 2$ 抗体は陰性であった。血清GluR抗体はIgM  $\epsilon 2$ 抗体, IgG  $\delta 2$ 抗体が陽性であった。

経過中、10月27日の頭部MRI 拡散強調, FLAIR 画像で両側前障に対称性の病変を認めたが、1カ月後のMRIでは消失していた(図3)。海馬には明らかな変化はみられなかった。6カ月後の頭部MRIでは明らかな脳萎縮はみられなかった。

## II 考 察

近年、単純ヘルペス脳炎様のけいれん、意識障害、精神症状など辺縁系の症状で発症し、比較的予後がよく、ウイルス学的検索でもHSVが検出されない急性辺縁系脳炎の一群が報告されてきている。楠原ら<sup>1)</sup>はこれらをNHALEとして提唱し、①両側海馬・扁桃体などの辺縁系にMRI異常を示し、②髄液で軽度の細胞増加・蛋白増加を認め、③髄液からのPCR, ELISAでHSV-1, HSV-2陰性、④悪性腫瘍の合併がなく、⑤比較的予後は良好と定義し、感染を契機に発症する自己免疫性脳炎の可能性を示唆している。一方、湯浅らはMRI上明瞭な辺縁系病変を欠く類似の症例をnon-herpetic, non-paraneoplastic acute reversible limbic encephalitis (MRI negative) (NHNP-ARLE (N))として報告している<sup>2)</sup>。小児科領域でも近年同様の症例の報告が散見されるようになってきているが、その病態機序についてはいまだ明らかになっていない<sup>3)</sup>。本症例も臨床症状、経過、両側前障に可逆性高信号病変がみられたことなどからNHALEと考えられたが、海馬・扁桃体病変は確認できなかった。NHALEにおける前障病変は楠原、吉川らが報告しており<sup>4)</sup>、吉川らはこの前障病変は海馬・扁桃体病変が確認できない場合でも通常のMRI撮影法でもとらえやすいため、NHALEの診断に有用な所見であるとしている。両側性ヘルペス脳炎の症例ではKimuraらが本症例と同様の前障のみの病変を報告している<sup>5)</sup>。

NHALEにおける髄液IL-6の検討はまだ少ないが、Asaokaらは6例のNHALEでヘルペス脳炎よりは低値であったが、髄液IL-6は有意に上昇していたと報告している<sup>6)</sup>。高橋らも同様にNHALEの2症例で髄液IL-6のみの上昇を報告し、NHALEの病態として大脳辺縁系を炎症の場とした何らかのウイルス感染症を契機とする宿主側の免疫応答であると推測している<sup>7)</sup>。本例でも髄液IL-6が182 pg/mlと高値であったが、IF $\gamma$ は検出感度以下であり、これらの報告と一致していた。

一方、本症例は急性期経過が短く、非典型的ではあったが、急性期から回復期まで複雑部分発作や、その二次性全般化発作が頻発し、種々の抗けいれん薬に抵抗し、barbiturateからの離脱が困難だった点など粟屋・福山らの「特異な脳炎・脳症後てんかんの一群」<sup>8)</sup>、あるいは佐久間らのacute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS)<sup>9)</sup>にも類似するものと考えられた。AERRPSは、①急性発症で急性期が

2週間以上持続, ②経過を通じ同一の部分発作が持続, ③けいれんの頻発と重積化, ④けいれんの難治性, ⑤各種原因検索でも病因不明を特徴とする疾患概念で, 髄液では軽度の細胞・蛋白増加がみられ, しばしば先行感染を有するなど NHALE と類似する点も多い。近年, AERRPS においても MRI 上での一過性辺縁系病変の報告もみられ, 頻回のけいれんによる浮腫の可能性も指摘されているが, その病態は明らかではない<sup>10)</sup>。

近年, 感染を契機とする中枢神経系疾患(傍感染性中枢神経系疾患)で, グルタミン酸受容体 (GluR) に対する自己抗体が病態に関与しているのではないかという考えが広まってきている。Rasmussen 脳炎では AMPA 型 GluR3<sup>11)</sup> や NMDA 型 GluR ε 2<sup>12)</sup> に対する自己抗体が報告され, opsoclonus-myoclonus 症候群や慢性小脳炎では, 小脳 Purkinje 細胞に局限して発現している GluR δ 2 に対する自己抗体が報告されている<sup>13)14)</sup>。急性脳炎においては, 辺縁系脳炎等の限局性脳炎では初期から GluR ε 2 抗体が髄液中に出現し, 小児の広汎性脳炎では回復期以降に GluR ε 2 抗体が髄液中に出現することが報告されている<sup>15)16)</sup>。

NHALE の症例報告においても髄液, 血清中に GluR 自己抗体が検出されたという報告が増加しており, これら症例が自己抗体が介在する辺縁系脳炎(脳症)である可能性が推測されてきている<sup>17)18)</sup>。一方 AERRPS においても髄液抗 GluR ε 2 抗体の検出が報告されており, 抗 GluR ε 2 抗体と AERRPS の発症病態との関連性を示唆するものである<sup>19)</sup>。本例では血中抗 GluR ε 2 抗体は検出されたが, 髄液抗 GluR ε 2 抗体は陰性であり, 血中抗 GluR ε 2 抗体はむしろ脳炎により崩壊した神経細胞に対して反応した結果できたものであり, NHALE の発症には関与していないと考えられた<sup>20)</sup>。抗 GluR δ 2 抗体は髄液, 血中とも陽性であったが, 患者は軽度の構音障害を認めたのみで明らかな小脳失調は認められなかった。

以上のように, 本例は臨床的に楠原らの提唱した NHALE に一致する症例と考えられた。髄液抗 GluR ε 2 抗体が陰性だった点など検査上は従来の報告例と合致しない点もあるが, その臨床経過からは AERRPS の概念と共通する点も多く, 頻回のけいれんを特徴とする傍感染性辺縁系脳炎は一部で AERRPS とオーバーラップするという考えを支持するものと思われた。

## 文 献

- 1) 楠原智彦, 庄司敏史, 加地正英, 綾部光芳, 日野英忠. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の存在について. 臨床神経 1994;34:1083-8.
- 2) 湯浅龍彦, 根本英明, 木村暁夫. 精神症状で発症, 比較的若

- 年女性を冒し画像所見に乏しい急性可逆性辺縁系脳炎—4 症例の報告と考察. 神経内科 2003;59:45-50.
- 3) 吉川秀人, 山崎佐和子. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の小児例. 脳と発達 2003;35:429-31.
- 4) 西岡桃子, 今村善彦, 津留 陽, 森内浩幸. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の小児例. 脳と発達 2004;36 (suppl):S381.
- 5) Kimura S, Nezu A, Osaka H, Saito K. Symmetrical external capsule lesions in a patient with herpes simplex encephalitis. *Neuropediatrics* 1994;25:162-4.
- 6) Asaoka K, Shoji H, Nishizaka S, et al. Non-herpetic acute limbic encephalitis: cerebrospinal fluid cytokines and magnetic resonance imaging findings. *Intern Med* 2004;43:42-8.
- 7) 高橋輝行, 亀井 聡, 三木健司, 小川克彦, 水谷智彦. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHALE) の自験 2 例における髄液中サイトカインの検討. 臨床神経 2003;43:162-9.
- 8) 福山幸夫, 栗屋 豊, 林 北見, 宮本晶恵. 特異な脳炎・脳症後てんかんの一群について. 厚生省神経疾患研究「難治性てんかんの予防と対策に関する研究」昭和 63 年度報告書. 1989:131-6.
- 9) 佐久間啓, 福水道郎, 神山 潤. Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures の治療に関する検討. 脳と発達 2001;33:385-90.
- 10) 和合正邦, 河村 隆, 藤井 寛, ら. MRI で一過性に異常を認めた“特異な脳炎・脳症後てんかんの一群”と考えられる 2 症例. 小児科臨床 2001;54:883-90.
- 11) Rogers SW, Andrews PI, Gahring LC, et al. Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. *Science* 1994;265:648-51.
- 12) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al. Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. *Neurology* 2003;61:891-6.
- 13) 杉山延喜, 浜野晋一郎, 望月美佳, 田中 学, 高橋幸利. 抗グルタミン酸受容体 δ 2 抗体が陽性の慢性小脳炎の 1 例. 脳と発達 2004;36:60-3.
- 14) 高橋幸利, 西村成子, 坂口直美, ら. オブソクローヌス・ミオクローヌス症候群における抗 GluR δ 2 自己抗体. *Neuroimmunology* 神経免疫学 2003;11:78.
- 15) 高橋幸利. 小児期中枢神経系感染症による難治てんかんにおける抗 GluR ε 2 自己抗体の存在. 日誌 2002;106:1402-11.
- 16) Takahashi Y. Infections as causative factors of epilepsy. *Future Neurology* 2006;1:291-302.
- 17) 林 祐一, 松山善次郎, 高橋幸利, ら. 抗グルタミン酸受容体 δ 2, ε 2 抗体をみとめた非ヘルペス性脳炎の 1 例. 臨床神経 2005;45:657-62.
- 18) 根本英明, 高橋幸利, 湯浅龍彦. 自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎 (autoantibody-mediated acute reversible limbic encephalitis (AMED-ARLE)). *Neuroinfection* 2005;10:44-6.
- 19) 伊藤弘道, 東田好広, 杉本真弓, 森 健治, 黒田泰弘, 高橋幸利. 抗グルタミン酸受容体 ε 2 自己抗体が認められた特異な脳炎・脳症後てんかん (栗屋・福山) の 1 例. 脳と発達 2004;36:85a.
- 20) 高橋幸利, 西村成子, 藤原建樹, 湯浅龍彦, 亀井 聡. 急性脳炎・脳症の病態におけるグルタミン酸受容体抗体の役割. 脳と発達 2004;34 (suppl): S180.



**A Case of Non-Herpetic Acute Limbic Encephalitis in Childhood  
— Comparison with Acute Encephalitis with Refractory Repetitive Partial Seizures (AERRPS) —**

Masashiro Kikuchi, MD, Shuei Watanabe, MD and Yukitoshi Takahashi, MD

*Department of Pediatrics, Hitachi General Hospital, Hitachi, Ibaraki (MK, SW) ;*

*Department of Pediatrics, National Epilepsy Center, Shizuoka Medical Institute of Neurological Disorders, Shizuoka (YT)*

A 9-year-old boy was diagnosed as non-herpetic acute limbic encephalitis (NHALE). Four days after the gastrointestinal infection, he developed a generalized seizure accompanied with delirium and psychiatric change, which evolved into intractable seizures. These seizures were complex partial seizures or generalized tonic clonic seizures, and were highly resistant to many anticonvulsants. Magnetic resonance imaging of the brain demonstrated reversible symmetrical high-intensity lesions in the claustra on the diffusion-weighted image. Laboratory findings did not suggest herpes simplex virus infection. Further, the clinical findings were consistent with those in acute encephalitis with refractory repetitive partial seizures (AERRPS). We assume that a part of AERRPS belongs to the category of parainfectious limbic encephalitis with repetitive seizures.

*No To Hattatsu 2007;39:221-5*

**第4回日本小児神経学会「医療的ケア」講師研修セミナー**

日時 平成19年6月2日(土) 午前9時～午後5時  
場所 北海道大学学術交流会館第一会議室(札幌)  
参加費 1万円(ホテル, 交通手段はご自分でお取り下さい)  
定員 80名  
主催 日本小児神経学会社会活動委員会  
会長 斉藤伸治(北海道大学病院小児科)  
連絡・申し込み先

〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目  
北海道大学医学部小児科 斉藤伸治  
Tel:011-706-5954, Fax:011-706-7898,  
E-mail:ss11@med.hokudai.ac.jp

\*参加を希望される方は, FAXもしくは, E-mailにてご連絡下さい。参加案内をお送りいたします。

\*テキストとして, 日本小児神経学会社会活動委員会, 編. 医療的ケア研修テキスト。(京都: クリエイツかもがわ, 3000円)を事前にご購入いただくようお願いいたします。

**プログラム**

1. 医療的ケアの基本概念と法的位置づけ  
北住映二(心身障害児総合医療療育センター)
2. 心身障害児の呼吸障害への基本的対応: 吸引・気管切開管理・NIPVを含んで  
石川悠加(国立病院機構八雲病院)
3. 胃食道逆流症への外科的対応の実際的諸問題・胃瘻の管理  
佐々木文章(北海道大学小児外科: 予定)
4. 心身障害児の栄養管理・経管栄養の管理  
平元 東, 徳光亜矢(北海道療育園)
5. 障害児の嚥下障害の評価と対応  
木下憲治(北海道医療大学)
6. 医療的ケアの学校での実施のための実際的諸問題  
樋口和郎(済生会重症心身障害児施設なでしこ)
7. 問題点の討論と今後のセミナーのあり方など  
司会・杉本健郎(第二びわこ学園)

## 頭痛診療の実際—亜急性頭痛

## 側頭動脈炎 (巨細胞性動脈炎)

熊 本 俊 秀

## はじめに

日常診療においてよく遭遇する頭痛の多くは緊張型頭痛、片頭痛などの一次性頭痛であるが、二次性頭痛は症候性あるいは続発性頭痛といわれるように器質性疾患に起因する頭痛群で、原因疾患によっては重篤な合併症を伴ったり、くも膜下出血のように生命の危険を伴うことも多く、頭痛の治療以上に原因疾患の可及的早期の診断と原因治療を必要とする。ここで概説する側頭動脈炎は失明、ときに脳梗塞を合併し得る点においてその典型であり、入院が必要な危険な頭痛の一つである。国際頭痛分類第2版では、二次性頭痛の中の6.「頭頸部血管障害による頭痛」に包括され、6.4「動脈炎による頭痛」の6.4.1「巨細胞性動脈炎 (giant cell arteritis; GCA) による頭痛」に分類されている<sup>1)</sup>。

側頭動脈炎は、浅側頭動脈に局限したGCAであるが、中～大径の動脈を傷害する全身性の血管炎である。高齢者に好発し、頭痛、顎跛行とともに、しばしば眼症状を伴い、治療開始が遅れると視力が消失し、未治療では約15%が失明する<sup>2)3)</sup>。従来より側頭動脈炎はHorton病とも呼ばれてきたが、現在ではGCAと呼ばれることが多く、ここでもそれを用いることにする<sup>1)</sup>。

## I. 疫 学

10世紀にアラブ人医師 Ali Ibn Isa が側頭動脈の炎症と関連した頭痛と視力障害を記載し、1890年に Hutchinson が有痛性の炎症を起こした側頭動脈を有する男性例を報告したことが知られている<sup>4)</sup>。しかし、本症の疾患単位の確立は、1932年の Horton らの報告によるが、患者は発熱、衰弱、食欲不振、体重減少、貧血、軽度白血球増加、側頭動脈の圧痛を伴い、それが4～6週間みられ、

大分大学医学部脳・神経機能統御講座 (内科学第三)

側頭動脈生検では炎症所見を認め、結節性動脈周囲炎や閉塞性血栓性血管炎とは異なる全身性疾患の限局性の病変であると結論した<sup>5)</sup>。しかし、彼らが報告した2例には頭痛は認められていない。

主に50歳以上の白人に多く、性差はないが、70～80歳代では男性より女性に多い<sup>2)3)</sup>。発症率は加齢とともに増加し、年間発症率は人口10万人に対し、60歳代では2.3、90歳以上では44.7である<sup>3)6)</sup>。北欧の家系で頻度が高く、地誌的あるいは家族的に好発傾向がある患者群では遺伝的素因が想定されている。大多数の患者でHLA-DR4, HLA-DRB1\*04 allele と関連する<sup>3)6)7)</sup>。

## II. 成 因

遺伝素因と免疫機序が関与するとされるが、成因は不明である。組織学的に中・大動脈の内・外弾性板が傷害され、T細胞、主にCD4陽性細胞、マクロファージ、多核巨細胞が浸潤することからTh1 lymphocytesが関与した弾性板に対する自己免疫機序ではないかと考えられている。最初のトリガーはpapovavirus, *Chlamydia pneumoniae*, varicella virus, human herpes virusなどのウイルスや細菌が疑われているが、その証拠はない<sup>2)-4)7)</sup>。

動脈壁の外膜と内膜境界に存在する樹状突起細胞が活性化され、前炎症性サイトカインを産生し、T細胞を活性化し、そこから産生されるINF- $\gamma$ はマクロファージの活性化を促す。T細胞とマクロファージはvosa vasorumを介して血管壁に浸潤し、特異抗原に刺激され炎症反応を起こす。マクロファージはIL-1b, IL-6とともにmatrix metalloproteinasesを放出し、弾性板を切断する。一方、多核巨細胞およびマクロファージによって産生された血小板由来成長因子や血管内皮成長因子などの成長因子により、平滑筋細胞が内腔に遊走し、内膜の増殖、肥厚を促し、内腔を閉塞する。

表 1 主な症状の頻度<sup>10)11)</sup>の改変

	Hunderら (n=214)	Baldurssonら (n=133)	Armonaら (n=191)	Gonzalez-Gay & Gacia-Porrúa (n=110)	Schmidt & Gromnica-Ihle (n=142)
発熱	—	—	29	29	—
頭痛	64	63	87	87	69
側頭動脈の異常	57	44	75	75	76
顎跛行	41	11	40	40	49
黒内障	28	14	25	25	7
失明	10	1	12	12	—
リウマチ性筋痛症	53	48	49	49	38

一方、血管新生が活性化され、無血管域にも新しい血管が形成され内膜の肥厚が促進されると考えられている<sup>2)-4)8)</sup>。概して、内膜肥厚、血管新生、多核巨細胞の形成は血中 IFN- $\gamma$ 濃度と相関する。

### Ⅲ. 病 理 所 見

慢性の全身性の血管炎で中～大径の動脈が傷害される<sup>2)-4)</sup>。大動脈弓より分岐する動脈、とくに浅側頭動脈に好発し、次いで眼動脈、後毛様体動脈、椎骨動脈、網膜中心動脈が傷害される。ときに大動脈、冠動脈、内頸・外頸動脈も犯される。基本的に内弾性板が傷害され、浮腫・断裂をきたす<sup>2)-4)</sup>。弾性板の少ない頭蓋内動脈は傷害され難い。組織学的には、中膜、内膜、ときに外膜が傷害される貫壁性炎症を有する汎血管炎で、内膜の増殖・肥厚、内膜や中膜内に単核細胞 (T細胞, マクロファージ), 形質細胞や多核白血球などの炎症細胞浸潤を認める。しばしば炎症性肉芽腫を伴った多核巨細胞もみられる。内膜の内弾性板は常に激しく、不規則性に断裂、切断される。内膜の肥厚による血管内腔の狭窄や血栓が形成される。炎症病変は動脈の全長にわたって連続性にみられるのではなく、まだら状に炎症病変がない跳び越し病変 (skip lesions) も存在する<sup>2)-4)</sup>。

### Ⅳ. 臨 床 的 事 項

#### 1. 臨 床 症 状

ほとんどの患者で全身性の炎症症状を認め、血管病変に先行することもある。表1にGCAに伴う主な症状を示すが<sup>9)10)</sup>、頭痛、顎跛行、眼症状、リウマチ性筋痛症 (polymyalgia rheumatic; PMR) が比較的特徴的である。

全身症状として、発熱、体重減少、食欲不振、全身倦怠、筋肉痛、寝汗などがみられる。

頭痛は、初発時に48%にみられるが、最終的には患者の約90%にみられる<sup>2)</sup>。側頭部の電撃様疼痛を特徴とする新規の持続性頭痛で、炎症を起こした頭蓋外血管内の感覚神経の刺激による。側頭部や後頭部に局在する傾向にあるが、部位はさまざままで、発作型も持続性や間欠性、緊張型頭痛類似のものから片頭痛や群発発作類似のものまである。髪をブラシで梳いている時に痛みを感じたりすることもある。頭皮の圧痛は通常側頭部に限局するが、まれに後頭部や頭全体でも感じられる。しばしば側頭動脈の紅斑、圧痛、小結節形成、肥厚、拍動減少などがみられる<sup>2)-4)</sup>。大量ステロイド療法により3日以内に頭痛が寛解する、または著明改善する<sup>1)</sup>。また、頭痛はしばしば側頭動脈生検で緩和されることがある<sup>11)</sup>。GCAのその他の症状と時期的に一致して頭痛が出現することが多いが、その症状は様々である。顎跛行やPMRを伴う場合は、その可能性が高い。また、頭痛を伴う反復性一過性黒内障はGCAを強く示唆する<sup>1)</sup>。

顎跛行は、咀嚼、あるいは会話中に始まる顎の痛みでこれらの筋の安静により痛みは緩和する。上顎動脈炎による咀嚼筋の虚血による。複視とともに本症の診断に有用であるが、痛みは顔面、耳介後部、あるいは舌、歯肉、咽頭にも広がり診断を混乱させる原因になることもある<sup>4)</sup>。

眼症状は14～70%に認められる<sup>4)</sup>。一過性黒内障、視力低下、複視、眼瞼下垂、幻視、眼窩内血管雑音、眼痛、急性眼圧低下がみられる<sup>2)-4)</sup>。一側、または両側の視力低下は最も多く、患者の20%に生じる。突然の失明はまれである。視覚路のいずれの部位の虚血でも視力低下は起こるが、主には後毛様体動脈、ときに中心網膜動脈、まれに眼動脈の閉塞による。失明すれば、対側眼はしば

しば2週間～2ヵ月以内に視力低下をきたす。失明した患者は脳卒中のリスクが増加する。不可逆性の視力低下は主に動脈性-虚血性前部視神経ニューロパチー (arteritic-anterior ischemic optic neuropathy; A-AION) による (81.2%)。GCA 患者の7～28%に一過性黒内障がみられ、A-AIONに前駆する。後毛様体動脈の閉塞性炎症による視神経頭部の一過性の梗塞である<sup>4)</sup>。従って、一過性黒内障はゆゆしき GCA の早期症状であり、失明に進行する前兆である。その他中心網膜動脈閉塞、虚血性脈絡膜症などでも起こる<sup>3)</sup>。

複視および眼球運動障害は GCA の2～15%にみられる<sup>3)</sup>。一側、あるいは両側性である。一過性であったり、単独で出現することもある。外眼筋、眼球運動神経や脳幹の虚血でおこる。多くは動眼神経が障害されるが、しばしば瞳孔は回避される。

その他、一過性脳虚血発作、脳梗塞、認知症、脊髄梗塞、くも膜下出血、単ニューロパチー (腕神経叢症) や多発ニューロパチーなどの神経障害を生じることがある。脳梗塞は頸動脈や椎骨動脈領域の血管病変で起こる。とくに視力低下を伴った患者でリスクが高いが、GCA による脳梗塞は脳梗塞全体の約1%である<sup>9)</sup>。

ときに精神症状として記憶障害、抑うつ、妄想思考や認知症を認めるが、しばしば病初期に認められるため見逃され、誤診されることも少なくない<sup>3)4)</sup>。

その他、めまい、振戦、耳鳴り、ミオパチー、けいれん、嗅覚消失、脊髄症、混迷・昏睡などの神経症状を伴うことがある。しばしば血管雑音や末梢脈拍の減少がみられる。全身性に動脈が傷害されると大動脈瘤、大動脈解離、大動脈弁閉鎖不全症、大動脈破裂などを合併する。また、冠動脈や四肢の動脈もしばしば傷害される。

GCA の約50%に PMR が合併する<sup>9)</sup>。臨床的に GCA に類似し、頸、肩甲帯、骨盤帯に両側性に疼くような痛みや朝硬直が起こる。GCA のように50歳以上の高齢者で、より女性に多く、全身性の炎症反応を伴う。頭痛や血管障害による症状がなくても半数に側頭動脈生検で動脈炎の所見を認める<sup>4)9)</sup>。

## 2. 検査所見

### 1) 血液検査

全身性の炎症反応がみられる。血沈は亢進し、通常、50mm/h 以上であるが、4～22.5%で40mm/h

以下である。血沈値は疾患活動性とよく相関する。しかし、GCA の1～2%は正常である<sup>4)</sup>。CRP も血沈とともに増加するが、直ぐに正常化し、再燃でも必ずしも上昇するとは限らず、疾患活動性の指標にはならない。血小板増多がみられ、GCA 診断の指標となる。ステロイド治療後、血小板数は速やかに正常化する。その他、血漿粘度、フィブリノーゲン、補体、IL-6、 $\beta$ グロブリンがしばしば上昇する。とくに IL-6 は血沈に比べより疾患活動性を示す (患者の92%で増加)。抗カルジオリピン抗体は、生検で診断を確定した患者の46%で増加している<sup>4)</sup>。

### 2) 側頭動脈生検

治療の遅延は失明をきたすので、可及的早期に生検を行う。ステロイド投与により炎症細胞を含め炎症所見は軽減するので、投与後は1～2週間以内に行う<sup>2)4)</sup>。血管病変はまだら状に起こるため、摘出された側頭動脈が病変の領域を含んでいない (skip lesion) こともあるので、少なくとも2.5cmの長さを探り、連続切片での観察が必要である<sup>4)</sup>。所見は、①内膜増殖、②内腔狭窄、③単核細胞浸潤による内弾性板の崩壊、④単核細胞の浸潤と壊死、⑤血管内血栓、⑥ときに肉芽腫を伴った巨細胞 (必ずしも必要ない)、を示す<sup>2)8)</sup>。

### 3) 蛍光眼底血管造影法

眼症状を伴う GCA では典型的な所見を示し、①脈絡膜および中心網膜動脈の充満時間の延長、②斑状や広汎性に、乳頭周囲や末梢性に脈絡膜の非還流や充満欠損を認める。A-AION では広汎な非還流所見を示すが、非 A-AION の場合は、脈絡膜の充満時間は正常である<sup>4)</sup>。

### 4) 超音波検査

GCA の経過と眼窩内血流の変化とは相関するので、眼窩内の血流量や側頭動脈生検の際の走行を正確に把握するために用いられる。GCA では①中心網膜や後毛様体動脈の血流像の検出不能、②中心網膜、後毛様体および眼動脈の血流速度の低下、③眼動脈の狭窄、④眼動脈の血流の逆転、⑤血行力学的 empty orbit (眼窩空虚) などの所見がみられる<sup>3)</sup>。また、GCA 患者の73%に側頭動脈の内腔周囲に“hypoechoic halo”を認める<sup>12)</sup>。これは活動性側頭動脈炎に最も特徴的な所見と考えられている。生検では halo 部分は動脈壁の浮腫で、100%に単核細胞浸潤、75%に巨細胞がみられる。この所見の感受性は69%、特異度は82%である<sup>4)</sup>。

5) MRA, MRI

MRAでは、浅側頭動脈の壁不整、狭小化や狭窄を示すことがある。ごく稀に炎症性浮腫による側頭動脈の血管周囲の造影効果を示すことがあるが、MRIは有用ではない<sup>3)4)</sup>。

V. 診 断

典型的な症状、すなわち50歳以上で、新規の頭痛を有し、一側の視力低下や外眼筋麻痺があるとき

表 2 巨細胞性血管炎の分類のための判定基準 (米国リウマチ学会, 1990)<sup>13)</sup>

巨細胞性血管炎の診断には3つ以上の項目があること (感受性93.5%, 特異度91.2%)
1. 発症年齢は50歳以上
2. 初発の頭痛
3. 側頭動脈の異常 (圧痛, あるいは拍動の減弱)
4. 血沈亢進, Westergren法で50mm/h以上
5. 動脈生検での異常 - 著明な単核細胞浸潤, あるいは肉芽腫性炎症を伴った壊死性血管炎を示す

は、本症を疑う。顎跛行やPMRの存在は参考になる。これらの臨床所見に血沈亢進、側頭動脈生検で典型的な病理所見があれば、診断は容易だが、両者の所見がなくてもよい。臨床症状が非典型的な場合は診断は困難である。米国リウマチ学会の側頭動脈炎の診断基準は表2の通りである<sup>13)</sup>。

鑑別疾患には、感染、変形性頸椎症、膠原病 (ALS, 慢性関節リウマチ, 多発筋炎), 全身性血管炎 (結節性動脈周囲炎, Wegener肉芽腫), アミロイドーシス, 悪性腫瘍, 三叉神経痛, 副鼻腔炎, 歯科・耳下疾患などが挙げられる。

VI. 治 療

治療はステロイド療法を行う。頭痛はステロイド投与により速やかに改善する。視力障害の急性期では、まずステロイドのバルス療法を行う。その後、側頭動脈生検を行う。治療法は一定したプロトコールはないが、Carrollらは、図1の治療

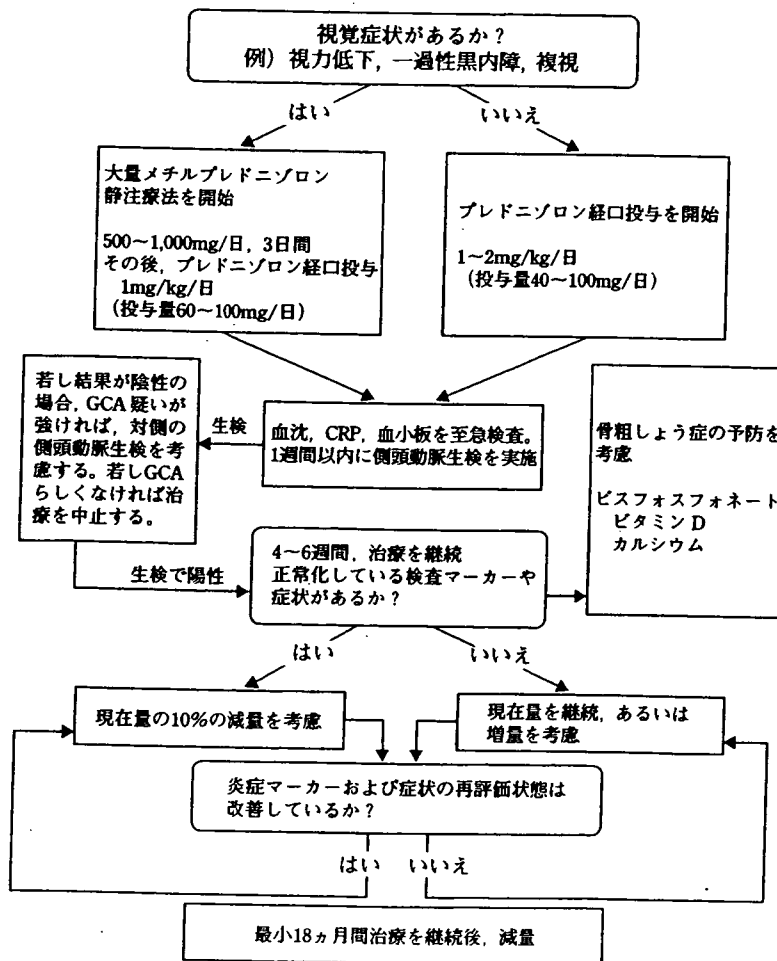


図 1 巨細胞性動脈炎 (GCA) 疑い患者の治療プロトコール (案)<sup>4)</sup>

法を提案している<sup>4)</sup>。

### お わ り に

GCA は、頭痛そのものはステロイド療法により速やかに改善し、生命予後はよいが、しばしば急激に不可逆性の視力低下をきたし、失明する。そういった点で、危険な頭痛であり、早期診断、治療が必要である。少しでも本症を疑ったら、まず、側頭動脈生検に先立って可及的早くステロイド療法を行うべきである。それにより視力障害を予防し、患者の QOL を守ることが可能となる。

### 文 献

- 1) 国際頭痛学会・頭痛分類委員会：国際頭痛分類第2版日本版。日本頭痛学会新国際頭痛分類普及委員会編，日本頭痛学会，相模原，2004。
- 2) Ward, T. N., Levin, M.: Headache in giant cell arteritis and other arteritides. *Neurol Sci*, 26: S134-S137, 2005.
- 3) Rahman, W., Rahman, F. Z.: Giant cell (temporal) arteritis: an overview and update. *Surv Ophthalmol*, 50: 415-428, 2005.
- 4) Carroll, S. C., Gaskin, B. J., Danesh-Meyer, H. V.: Giant cell arteritis. *Clin Experiment Ophthalmol*, 34: 159-173, 2006.
- 5) Horton, B. T., Magath, B. T., Brown, G. E.: Arteritis of temporal vessels: report of 7 cases. *Proc Staff Meet Mayo Clin*, 12: 548-553.
- 6) Nordborg, E., Nordborg, C.: Giant cell arteritis: epidemiological clues to its pathogenesis and an update on its treatment. *Rheumatology (Oxford)*, 42: 413-421, 2003.
- 7) Barrier, J., Bignon, J. D., Soullou, J. P. et al.: Increased prevalence of HLA-DR4 in giant-cell arteritis. *N Engl J Med*, 305: 104-105, 1981.
- 8) Mohan, N., Kerr, G.: Spectrum of giant cell vasculitis. *Curr Rheumatol Rep*, 2: 390-395, 2000.
- 9) Calvo-Romero, J. M.: Giant cell arteritis. *Postgrad Med J*, 79: 511-515, 2003.
- 10) Schmidt, W. A., Gromnica-Ihle, E.: What is the best approach to diagnosing large-vessel vasculitis? *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 19: 223-242, 2005.
- 11) Redillas, C., Solomon, S.: Recent advances in temporal arteritis. *Curr Pain Headache Rep*, 7: 297-302, 2003.
- 12) Schmidt, W. A.: Doppler ultrasonography in the diagnosis of giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol*, 18: S40-S42, 2000.
- 13) Hunder, G. G., Bloch, D. A., Michel, B. A. et al.: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*, 33: 1122-1128, 1990.

## 抗グルタミン酸受容体 $\epsilon$ 2抗体と辺縁系脳炎

高橋 幸利

要旨：神経症状出現時に意識障害が軽度で、精神症状、幻覚などの辺縁系症状で発症する限局性脳炎型（24例）症例と、初発直後より重度の意識障害が見られる広汎性脳炎型（22例）症例において、抗GluR $\epsilon$ 2・GluR $\delta$ 2抗体を検討した。限局性脳炎型では髄液中の抗GluR $\epsilon$ 2抗体は発病初期に陽性となり、N末エピトープを含むのに対し、広汎性脳炎型では回復期・慢性期に陽性化する症例が多い。以上より、限局性脳炎型では感染により産生された抗体がGluR $\epsilon$ 2分子とも反応する特性を有し、抗GluR $\epsilon$ 2抗体として血清中に検出され、血管の透過性亢進などにより中枢神経系に至り、脳炎症状の一部に関与しているかもしれない。

(Neuroinfection 12:39-44, 2007)

### 【はじめに】

疫学調査から推定すると日本の脳炎患者は年間2000人ほどあり、極一部を除き抗ウイルス剤など特異的治療法が存在しないウイルス感染によるため、急性期治療は対症療法が主体となっている。その結果、生命予後ならびに生存しても後遺症が大きな問題となっている。急性脳炎・脳症の病態には、①ウイルス直接侵襲（1次性）脳炎・脳症、②傍感染性脳炎・脳症、③傍腫瘍性脳炎・脳症、④全身性膠原病合併脳炎・脳症、⑤その他・分類不能があると推定される。最近、ウイルス抗原のPCRによる同定、抗原検出キットなどが普及し、ウイルス直接侵襲が確実に否定できるようになり、感染症に伴って発症する脳炎の中には、ウイルス直接侵襲ではなく、感染に伴って駆動される生体反応により脳炎症状が起きていると思われる“②傍感染性脳炎・脳症”の存在が大きい事が分かってきた。我々は②-④の病態では生体反応として自己免疫的機序が働いていると考え、グルタミン酸受容体（GluR）に着目して、自己免疫介在脳炎の研究を行ってきた<sup>1-6)</sup>。

GluRにはイオンチャネル型と代謝型が存在し、イオンチャネル型GluRは陽イオンチャンネルを形成し、 $\text{Na}^+$ や $\text{Ca}^{2+}$ の流入が起こり、中枢神経系内の早い興奮性シナプス伝達の中心的役割を担っている重要な分子である<sup>7,8)</sup>。イオンチャネル型GluRにはAMPA型・NMDA型などの分子多様性が存在し、その多岐に渡る機能の基盤となっていて、神経回路形成、シナプス可塑性、記憶・学習、神経細胞死等

の極めて重要な生理的役割を担っている（表1）。よって、GluRの機能が傷害されると高次脳機能障害が引き起こされることは想像に難くない。また、てんかんなどの痙攣性の病態にもGluRは深く関与していて、内側側頭葉てんかんでは、興奮性シナプス結合の再構成による反回性興奮回路の形成に関与していると考えられ<sup>1)</sup>、興奮毒性の中核的働きを担っているとされている。

NMDA型GluRのひとつであるマウスGluR $\epsilon$ 2は胎生期には広く中枢神経系に発現し、生後は前脳に限局するサブユニットで、NMDA受容体依存的シナプス可塑性と記憶・学習にかかわる重要な分子である。一方、GluR $\delta$ 2は小脳の発生に伴って発現し、プルキンエ細胞に特異的に発現する分子で、平行繊維-プルキンエ細胞シナプスに局在する。GluR $\delta$ 2ノックアウトマウスの研究から、GluR $\delta$ 2は、成体ではプルキンエ細胞の樹状突起遠位部の平行繊維とのシナプス形成の強化・維持分子として働くのと同時に、発生過程では登上繊維支配を近位樹状突起に留めるといった働きをしていることが推定されている。我々は、GluR $\epsilon$ 2・GluR $\delta$ 2二つのGluRに対する自己抗体高感度測定系と抗GluR $\epsilon$ 2自己抗体のエピトープ解析システムを構築した<sup>9)</sup>。

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (non-herpetic acute limbic encephalitis, ALE) は、①急性脳炎、②両側海馬・扁桃体などにMRI病変、③髄液では軽度の細胞増多、蛋白増加、④髄液からのPCR・抗体測定 (EIA) で単純ヘルペスウイルス感染が否定される、⑤傍腫瘍症候群が否定できる、⑥比較的予後が良好などといった特徴が報告されている<sup>10,12)</sup>。A

LEの中には大脳皮質や海馬などにMRIのFLAIR画像で高信号病変を示す症例があり(図1)、ミエリン関連分子を標的とした自己抗体を持つADEMが白質に、GluRなどを標的とした自己抗体を持つRasmussen症候群が皮質にFLAIR高信号病変を示すことを考えると、海馬や大脳皮質の神経分子に対する自己免疫がALEでは働いている可能性がある。そこで著者らは髄液中の自己抗体を検査できた急性脳炎脳症46例について、臨床症状と血清・髄液中抗GluRε2抗体を検討したので報告する。

表1. グルタミン酸受容体(GluR)の多様性と機能

グルタミン酸受容体の多様性

Subfamilies	サブユニット		シナプス 可塑性*	記憶学 習	神経パター ン形成†	自発運動‡	発現部位
	マウス	ラット					
AMPA GluRα	α1-α4	GluR1- GluR4					
Kainate GluRδ GluRγ	β1-β3 γ1, γ2	GluR5-GluR7 KA1, KA2					
NMDA GluRε	ε1	NR2A	○	○			びまん性 前脳
	ε2	NR2B	○		○		
	ε3	NR2C					小脳顆粒細胞
	ε4	NR2D				○	視床, 脳幹
GluRζ	ζ1	NR1					びまん性
GluRη	η1	NR3A					
	η2	NR3B					
GluRδ	δ1	δ1					内耳有毛細胞
	δ2	δ2					小脳プルキンエ細胞

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

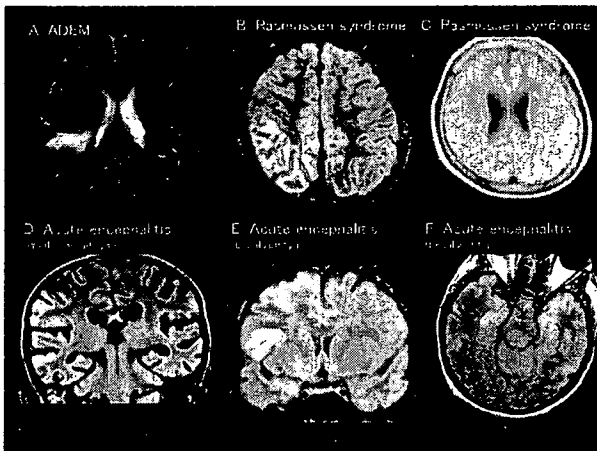


図1

【対 象】

急性脳炎の発病初期の臨床症状から、46例を限局性脳炎型 (Localized) と広汎性脳炎型 (Wide-spread) に分類した。限局性脳炎型 (24例) は神経症状出現時に意識障害が軽度で、精神症状、幻覚、単発のけいれん発作などの辺縁系症状<sup>12)</sup>を示す症

例で、臨床症状からはALEに合致する症例である。広汎性脳炎型 (22例) は神経症状出現時より重度の意識障害が見られるもので、痙攣重積などに初期から陥ることが多い臨床型である。

【方 法】

我々は、テトラサイクリンにより目的遺伝子の発現を調節できるTet-systemを用いてGluRε2およびGluRδ2のstable expression cellsを樹立し、GluRに対する自己抗体の高感度測定を可能にし<sup>14,9)</sup>、大腸菌発現系を用いて抗GluRε2自己抗体のエピトープ解析システムを確立し、検討を行った。

【結 果】

限局性脳炎型の発病年齢は33.0±18.4歳と若年成人に多く、広汎性脳炎型は10.2±15.3歳と小児に多かった<sup>3)</sup>。脳炎の原因となる先行感染症は、多くの症例で上気道炎といった診断に止まり、原因ウィルスの同定にはいたっていない場合が多いが、限局性脳炎型などでは、広汎性脳炎型に比べて先行感染症が明らかでない症例 (27.3%)が多かった。先行感染症から神経症状出現までの潜時は、限局性脳炎型 (5.0±4.4日)、広汎性脳炎型 (4.9±3.4日) と各病型で有意差はなかった。初発神経症状は、限局性脳炎型では精神症状 (31.8%)・認知記憶障害 (18.2%) といった非痙攣性の症状が多く、痙攣重積などは予後不良群にのみ見られるに過ぎない。広汎性脳炎型では痙攣・痙攣重積で発病する症例が大半であった。限局性脳炎型では、その後の経過中に22例中8例 (36.4%) に痙攣重積 (複雑部分発作重延状態を含む) が出現しているが、後遺症としてのてんかんは24例中0例、知的障害は24例中2例 (8.3%)、運動障害は24例中2例 (8.3%) と少なく、認知障害が24例中12例 (50%) と程度の差はあるが残りやすかった。広汎性脳炎型では経過中、痙攣重積を21例中17例 (81.0%) と高率に認め、後遺症としてのてんかんは19例中13例 (68.4%)、知的障害は17例中10例 (58.8%)、運動障害は18例中8例 (44.4%) と高頻度で、重度な後遺症が多かった。髄液細胞数は限局性脳炎型が61.7±114.0 /mm<sup>3</sup>、広汎性脳炎型が26.9±41.5 /mm<sup>3</sup>で、各病型で有意差はなかった。髄液タンパク濃度は限局性脳炎型が37.6±21.8 mg/dl、広汎性脳炎型が36.4±24.9 mg/dlで、各病型で有意差はなかった。

血清中の抗GluRε2抗体は、限局性脳炎型14例中



11例 (78.6%)、広汎性脳炎型20例中16例 (80.0%) と多くの症例で認められ、陽性率は臨床病型 (限局性・広汎性) や予後とは関連が見られなかった (図2)。血清中の抗GluRε2抗体の出現病日は、神経症状出現日を基点とすると、限局性予後良好 (9.6±6.9日)、限局性予後不良 (35.5±23.3日)、広汎性予後良好 (17.3±5.8日)、広汎性予後不良 (19.4±21.9日) と限局性脳炎予後良好型で早かったが有意差はなかった。

髄液中の抗GluRε2抗体は、限局性脳炎型20例中16例 (80.0%) で、広汎性脳炎型19例中10例 (52.6%) で認められた。抗GluRε2抗体の出現率と予後との関連は、限局性脳炎型では有意な関連は見られなかったが、広汎性脳炎型では関連が見られ (p=0.03、フィッシャー直接確率)、抗GluRε2抗体が陽性であると予後が不良となる傾向が見られた (図2)。髄液中の抗GluRε2抗体の出現病日を、神経症状出現時を起点として病型ごとに検討すると、限局性脳炎型では発病初期に陽性となる症例が多いのに対し、広汎性脳炎型では21日以降の回復期・慢性期に陽性化する症例が多い (図3-A)。髄液中のIgM-GluRε2自己抗体の出現病日で見てみると限局性脳炎型・予後良好例では全例60日以内であるのに対し、広汎性脳炎型・予後不良例では全例21日以降であった (図3-BC)<sup>5)</sup>。髄液のGluRε2自己抗体を複数回測定できた限局性型症例での出現・消退を見てみると、4例は陽性から陰性化、2例は陽性のまま、1例は急性期に陰性から陽性化した (図3-D)。

血清と髄液での抗GluRε2抗体の出現経過を症例ごとに比較すると、限局性脳炎型では血清中に先に出現しその後髄液に出現するパターンが多かった。広汎性脳炎型では一定のパターンをとらなかった (図4)。

限局性脳炎型の症例で、髄液抗GluRε2抗体陽性群 (19例) と陰性群 (6例) で初発神経症状を比較すると、陽性群では記憶障害・見当識障害などで発症する例が多く、陰性群では痙攣で発症する例が多かった。神経症状発現後、高度の意識障害が出現するまで間の神経症状を比較すると、髄液抗GluRε2抗体陽性群では陰性群に比べて、行動異常・幻覚・睡眠障害などがみられることが多い傾向にあったが、痙攣は両群で差が見られなかった。

髄液中抗GluRε2抗体のエピトープを比較すると、限局性脳炎型では急性期4例中4例、慢性期1例中1例で細胞外ドメインのN末がエピトープとなっていたのに対し、広汎性脳炎型では急性期4例中0例、

慢性期5例中1例でN末がエピトープとなっていたに過ぎない (図5)。

広汎性脳炎型の髄液中の抗GluRε2抗体は、後遺障害の中では、知的障害 (p=0.03、Mann-Whitney's U test)、てんかん (p<0.01、フィッシャー直接確率) の出現と関連があり、運動障害とは関連が見られなかった。限局性脳炎型の髄液中の抗GluRε2抗体は、後遺障害 (知的障害・てんかん・運動障害) とは有意な関連が見られなかった<sup>13)</sup>。

血清の抗GluRδ2抗体は、限局性脳炎型6/8例、広汎性脳炎型9/12例に見られ、髄液中抗GluRδ2抗体は、限局性脳炎型11/15例、広汎性脳炎型7/9例に見られたが、予後とは有意な関連は見られなかった。

A. Autoantibodies against GluRε2 in sera B. Autoantibodies against GluRε2 in CSF

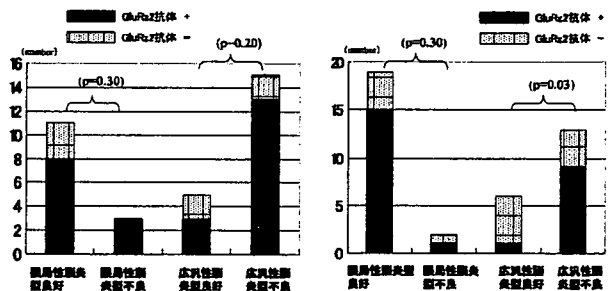


図2

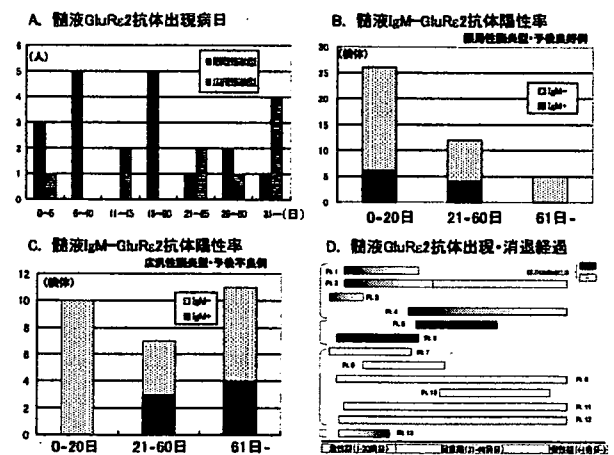


図3

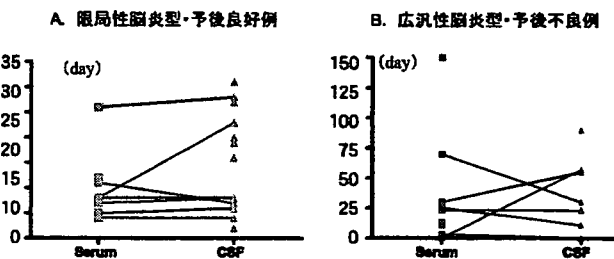


図4. 血清および髄液中GluRε2抗体出現病日の比較

	抗GluRε2 (IgG+IgM)抗体		エピトープ (CSF)				
	血清	CSF		N	G1	G2	G3
急性脳炎	88/118	88/112	急性期	4/8	7/8	0/8	8/8
広汎性脳炎型	98/91	22/46	慢性期	2/7	0/6	2/6	5/6
			急性期	0/4	2/4	0/4	2/4
限局性脳炎型	80/87	44/87	慢性期	1/8	5/8	1/8	4/8
			急性期	4/4	4/4	0/4	4/4
SSPE	2/3	1/2	慢性期	1/1	1/1	1/1	1/1
対照	3/45	.					

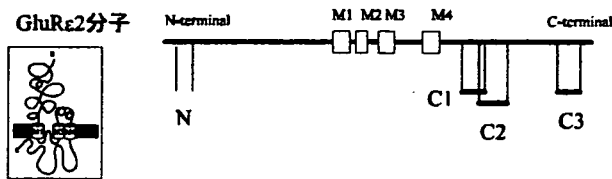


図5. 抗GluRε2抗体エピトープ解析の結果

【考 察】

急性脳炎発病初期に意識障害が軽度で、精神症状、幻覚、単発のけいれん発作などの辺縁系症状で発症する限局性脳炎型と、初期より重度の意識障害が出現し、痙攣重積などに初期から陥ることが多い広汎性脳炎型に分類し、臨床特徴・GluR自己抗体・予後などを検討した。

辺縁系症状で発症する限局性脳炎型は、発病年齢が33.0±18.4歳と若年成人に多く、先行感染症から神経症状出現までの潜時は3-5日程度で、初発神経症状は精神症状・認知記憶障害・頭痛といった非痙攣性の症状が多い。経過中に約3分の一の症例に痙攣重積が出現するが、後遺症としてのてんかん・知的障害・運動障害は少なく、予後は重篤ではない。ただし、種々の程度の認知障害が半数に残る。血清中の抗GluRε2抗体は約4分の3に見られ、髄液中の抗GluRε2抗体は20例中16例(80.0%)で認められたが、予後との関連はなかった。我々の検討した「辺縁系症状で発症する限局性脳炎型」症例ではMRI所見や感染ウィルス診断などが明らかでない症例が一部含まれ、全例ALEとは言えないが、「辺縁系症状で発症する限局性脳炎型」の中核をなすALE症例の中にも抗GluRε2自己抗体が認められる症例が最近報告されるようになり<sup>14,17)</sup>、ALEの中には傍感染性に自己免疫的機序が働き、急性脳炎症状を呈している症例がある可能性が出て来た。

辺縁系症状で発症する限局性脳炎型では抗GluRε2抗体は血清中に先に出現し、その後髄液中に出現する傾向があり、髄液中の抗GluRε2抗体は急性期から回復期に形成され<sup>5)</sup>、N末エピトープを含んでいた。これらのことから、感染により産生された抗体がGluRε2分子とも交叉反応する特性を有する

ため抗GluRε2抗体として血清中に検出され、血管の透過性が脳炎に伴う何らかの機序で高まったりすることで、中枢神経系に至り、GluRε2の細胞外ドメインであるN末に作用し、脳炎の病態の一部を担う可能性がある(図6)。抗GluRε2抗体によりGluRε2受容体機能が影響を受けた結果、臨床的には行動異常・幻覚・睡眠障害などの臨床症状が出現している可能性がある。辺縁系脳炎の中に抗VGKC抗体が陽性となる症例があることも分かってきている<sup>18)</sup>。橋本脳症患者では抗NAE抗体が陽性となることが報告されている<sup>19)</sup>。これらの知見から辺縁系脳炎症状を呈する症例では、抗GluR抗体を含め色々な自己抗体が単独であるいは並立的に存在し、病態に関与している可能性があるのではないかと、我々は考えている。

抗GluRε2抗体がどのような作用機序で中枢神経系病態に関与しているのかを明らかにするために、Rasmussen症候群由来の抗GluRε2抗体について、我々はラット海馬スライス標本を用いて興奮性シナプス後電流 (EPSC) への影響を検討したが、明らかなNMDA電流に対する電気生理学的作用を見出せていない<sup>20)</sup>。しかし、SLE患者の抗ds-DNA抗体が、GluRε2のN末側のドメインの283-287番目のAsp/Glu-Trp-Asp/Glu-Tyr-Ser/Glyというアミノ酸配列からなるペプチドと交叉反応し、マウス海馬にアポトーシスを起こすことが報告されている<sup>21)</sup>。また、SLE患者の抗ds-DNA (GluRε2) 抗体がマウスに記憶障害を起こすこと<sup>22)</sup>、DWEYSペプチド免疫マウスの抗ds-DNA (GluRε2) 抗体がマウス扁桃核作用すると情動行動変化を起こすことが報告されている<sup>23)</sup>。よって、辺縁系症状で発症する限局性脳炎型の症例のN末エピトープを含んだ抗GluRε2抗体が海馬・扁桃核等に作用しアポトーシスなどを起こし、脳炎症状の一部に寄与しているかもしれない。

広汎性脳炎型は、発病年齢が10.2±15.3歳と乳幼児に多く、先行感染症から神経症状出現までの潜時は3-5日程度で、初発神経症状は痙攣・痙攣重積で発症する症例が大半であった。経過中、痙攣重積が約80%の症例に出現し、てんかん・知的障害・運動障害が約半数の症例に後遺症として見られ、重篤な後遺症症例が多い。血清中の抗GluRε2抗体は8割の症例に出現し、予後との関連はなかった。髄液中の抗GluRε2抗体は回復期から慢性期に形成されると思われ、てんかん・知的障害といった後遺障害の発症と関係している。

感染後の免疫反応は様々な分子が関与し複雑であ

るが、日本脳炎ウィルスの動物実験では、マウスの種によってTh1反応が優位になったり、Th1/Th2反応がほぼ拮抗していたりすることが分かっており、同じウィルスに対する反応が種によって変化しうることを示しており<sup>20</sup>、人において年齢により免疫反応の違いが起これ、同じウィルスであっても小児には広汎性脳炎型の脳炎が起これ、若年成人には抗GluR $\epsilon 2$ 抗体などができ限局性脳炎型の脳炎が起これるのかもしれない。今後更なる検討が必要である。

#### 【謝 辞】

貴重な検体をお送りいただいた全国の患者さん、担当医の先生方に深謝申し上げます。また、このシンポジウムに推挙いただきました、湯浅龍彦先生、庄司紘史先生に厚く御礼申し上げます。

#### 【英文抄録】

**Rationale :** Acute encephalitis tends to bring severe sequelae, because acute encephalitis usually has no specific therapy. We want to reveal the autoimmune pathophysiological mechanisms in parainfectious acute encephalitis to establish immunotherapy.

**Patients :** We examined autoantibodies against GluR $\epsilon 2$  and GluR $\delta 2$  in patients with acute encephalitis, who were categorized into localized encephalitis and widespread encephalitis. Patients with localized encephalitis are defined as patients showing psychic symptoms (illusions, anxiety and distraction etc.), solitary seizures and/or very mild impairment of consciousness in the initial stage, and gradually evolved to severe conditions with convulsive status and a loss of consciousness. Patients with widespread encephalitis are defined as patients showing a profound loss of consciousness and or convulsive status in the initial stage.

**Methods :** Using the tetracycline-induction system, we established stable NIH3T3 transformant cell lines expressing full-length GluR $\epsilon 2$  and GluR $\delta 2$  subunits. We examined autoantibodies against GluR $\epsilon 2$  and GluR $\delta 2$

subunits with the homogenates of the cell lines as antigens. Epitope-analyses were conducted with the bacterial fusion protein expression plasmids.

**Results :** In 24 patients with localized encephalitis, immunoglobulin (Ig) M autoantibodies against GluR $\epsilon 2$  tended to appear in CSF in the acute stage (0-20 days after onset of neurological symptoms) or recovery stage (21-60 days after onset of neurological symptoms) of encephalitis. In 22 patients with widespread encephalitis, IgM autoantibodies against GluR $\epsilon 2$  in CSF tended to appear in the recovery stage (21-60 days after onset of neurological symptoms) or chronic stage (>60 days after onset of neurological symptoms) of encephalitis. Autoantibodies against GluR $\epsilon 2$  in patients with localized encephalitis appeared usually in the order from sera to CSFs in acute or recovery stages, evolutionally. All patients with localized encephalitis had autoantibodies to the extracellular N epitope, which could interact with extracellular domain of GluR $\epsilon 2$ . However, no patients with widespread encephalitis had autoantibodies to the extracellular N epitope in acute stages. Patients of localized encephalitis with autoantibodies against GluR $\epsilon 2$  in CSF tend to manifest illusions, distraction and sleep disturbance in acute stages.

In patients with widespread encephalitis, the presence of autoantibodies against GluR $\epsilon 2$  in CSF correlates significantly with onset of epilepsy after encephalitis ( $p = 0.01$ , Fisher's exact probability test) and with mental impairment ( $p = 0.03$ , Mann-Whitney U test).

Autoantibodies against GluR $\delta 2$  were detected approximately in 70% of sera or CSF from patients with localized or widespread encephalitis, but the autoantibodies had no relationships with outcomes.

**Discussion :** These data may suggest that GluR autoimmunity contributes to the onset of localized encephalitis and development of sequelae in widespread encephalitis.

## 文 献

1. 高橋幸利, 小児期中枢神経系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.
2. 高橋幸利, 坂口直美, 近藤直実, 他, NMDA 受容体自己抗  
体による発達期の高次脳機能障害の診断・治療についての特  
究, 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費12 公一2 発達期  
における高次脳機能障害の病態解明に関する研究, 総括研究  
報告書, 93-99, 2003.
3. 高橋幸利, 西村成子, 藤原建樹, 森寿, 三品昌美, 他, 急性  
脳炎におけるGluR $\epsilon$ 2自己抗体の検討, 平成15年度~平成1  
6年度文部科学省科学研究費補助金(基盤研究C2) 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(研究課題番号15591151) 研究成果報告書,  
pp20-32, 2005年3月発行.
4. 高橋幸利, 西村成子, 高木佐知子, 田中正樹, 藤原建樹, 森  
寿, 三品昌美, 小児の急性脳炎におけるGluR $\epsilon$ 2自己抗体と  
予後の関連, 平成15年度~平成16年度文部科学省科学研究  
費補助金(基盤研究C2) 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(研究課題  
番号15591151) 研究成果報告書, pp33-42, 2005年3月発  
行.
5. Yukitoshi Takahashi, Infections as causative factors of  
epilepsy, *Future Neurology*, 2006 ; 1 : 291-302.
6. 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, てんかんの研究と治療: 最近の話  
題, てんかんと自己免疫, 最新精神医学, 2006 ; 11 : 349-  
354.
7. 森寿, 三品昌美, NMDA型および $\delta$ 型グルタミン酸受容体の  
生理機能, 実験医学増刊, 脳・神経研究2004, 2003 ; 21 :  
2370-2376.
8. 森寿, グルタミン酸受容体チャネルの構造と機能-生化学, 2  
005 ; 77 : 619-629.
9. Y. Takahashi, H. Mori, M. Mishina, et al. Autoantibodies  
to NMDA receptor in patients with chronic forms of  
epilepsia partialis continua. *Neurology* 2003 ; 61(7) : 8  
91-896.
10. 楠原智彦, 庄司敏史, 加藤正英, 他, 非ヘルペス性急性辺  
縁系脳炎の存在について, 臨床神経, 1994 ; 34 : 1083-  
1088.
11. 庄司敏史, 浅岡京子, 山本寛子, 綾部光芳, 酒井宏一郎,  
非ヘルペス性急性辺縁系脳炎, 神経内科, 2003 ; 59 : 9-13.
12. 湯浅龍彦, 辺縁系脳炎の新しい枠組み, 神経内科, 2003 ;  
59 : 1-4.
13. 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, 阿部康二編集, 「神経難病のすべて」  
新興医学出版社, 印刷中.
14. 根本英明, 高橋幸利, 湯浅龍彦, 自己抗体介在性急性可逆  
性辺縁系脳炎 (autoantibody-mediated acute reversible  
limbic encephalitis (AMED-ARLE)), *NEUROINFECTION*,  
2005 ; 10 : 44-46.
15. Yoko Mochizuki, Toshio Mizutani, Eiji Isozaki,  
Toshiyuki Otake, Yukitoshi Takahashi, Acute limbic e  
ncephalitis : a new entity?, *Neuroscience Letters*, 2006 ;  
394 : 5-8.
16. 林 祐一, 松山善次郎, 高橋 幸利, 臨田 賢治, 橋爪  
龍磨, 木村暁夫, 保住 功, 村瀬全彦, 犬塚 貴, 抗グル  
タミン酸受容体 $\delta$ 2,  $\epsilon$ 2抗体を認めた非ヘルペス性辺縁系  
脳炎の1例, 臨床神経学 2005 ; 45(9) : 657-662.
17. 石田 博, 服部英司, 高浦奈津子, 吉田敏子, 田中勝治,  
大谷早苗, 松岡 収, 高橋幸利, 山野恒一, 前障と海馬に  
病変を認めた非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の1小児例, 脳  
と発達, 2006 ; 38 : 443-447.
18. 有村公良, 渡辺修, 長堂竜雄, NHLE再考-抗VGKC抗体,  
*Neuroinfection* 2006 ; 11 : 9.
19. Fujii A, Yoneda M, Ito T, et al, Autoantibodies against  
the amino terminal of alpha-enolase are a useful diag  
nostic marker of Hashimoto's encephalopathy. *J  
Neuroimmunology* 2005 ; 162 : 130-136.
20. 高橋幸利, 松田一己, 西村成子, 八木和一, Rasmussen脳  
炎と抗神経抗体, 神経内科, 2003 ; 59(1) : 38-44.
21. Lorraine A. DeGiorgio, Konstantin N. Konstantinov,  
Sunhee C. Lee, John A. Hardin, Bruce T. Volpe, Betty  
Diamond, A subset of lupus anti-DNA antibodies cross  
reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic  
lupus erythematosus, *Nature Medicine* 2001 ; 7 : 1189  
- 1193.
22. Czeslawa Kowal, Lorraine A. DeGiorgio, Ji Y. Lee,  
Mark A. Edgar, Patricio T. Huerta, Bruce T. Volpe,  
Betty Diamond, Human lupus autoantibodies against  
NMDA receptors mediate cognitive impairment, *PNAS*,  
2006 ; 103 : 19854-19859.
23. Patricio T. Huerta, Czeslawa Kowal, Lorraine A.  
DeGiorgio, Bruce T. Volpe, Betty Diamond, Immunity  
and behavior : Antibodies alter emotion, *PNAS*, 2006 ;  
103 : 678-683.
24. Ramakrishna C, Ravi V, Desai A, et al, T helper re  
sponses to Japanese encephalitis virus infection are de  
pendent on the route of inoculation and the strain of  
mouse used, *Journal of General Virology* 2003 ; 84 :  
1559-1567.