

る慢性の自己免疫疾患である。精神症状や神経・筋障害が合併することがよく知られており、多くは甲状腺機能低下症によるもの（粘液水腫脳症）である。しかし、患者の中には、甲状腺機能は正常であるにもかかわらず自己免疫的機序によって多彩な精神神経症状を呈する一群が存在し、橋本脳症とよばれる新しい疾患単位として報告されている。今回われわれは、糖尿病性腎症により透析導入となった患者に精神・神経症状を合併したため精査した結果、橋本脳症と診断され、ステロイド治療が奏功した1例を経験したため今後の示唆に富むと考え報告する。

I. 症 例

77歳，女性。

主訴：意欲低下，傾眠傾向，せん妄。

現病歴：2005年6月中旬より視力低下にて某病院眼科受診し初めて糖尿病を指摘された。その時すでに Cre 6.7 mg/dL と上昇のため透析導入をすすめられた。しかし、難聴、視力低下もあり、病状や透析の必要性が十分に理解されず、またシャント手術への恐怖も強かったため透析導入は拒否された。保存的療法にて Cre 5.5 mg/dL と軽快したため、眼科の手術のみ行い一旦退院したが、その後内科外来を受診しなかった。2005年10月31日全身浮腫と呼吸困難にて救急部を受診した。慢性腎不全の増悪と考えられ、右内頸静脈よりダブルルーメンカテーテル挿入し、緊急透析導入した。貧血に対してはエリスロポエチンの投与、輸血などを行った。2005年11月24日左前腕タバコ窩に内シャントを作製し、週2回の維持透析へ導入した。2005年11月上旬より傾眠傾向が出現し、筋力低下・意欲低下のためトイレへの歩行も不可能となった。12月下旬頃より看護への抵抗を示すことが多くなった。また、日中もほとんど眠っている状態で、食事摂取中にも眠ってしまうこともあり、食事摂取量が減少した。意欲低下、傾眠傾向について神経内科、精神科にコンサルトした。

入院時現症（2005年10月31日）：意識 drowsy，身長 150 cm，体重 55.4 kg，血圧 172/80 mmHg，脈拍数 60/分，体温 36.2°C，球結膜に貧血あり，胸部：聴診にて心雑音なし，下肺野の呼吸音減弱あり，両上下肢：pitting edema あり。

神経学的所見：意識レベル：傾眠傾向あり，脳神経系：異常なし，運動系：軽い両下肢の筋力低下あり，深部腱反射：上下肢とも軽度低下，自立歩行困難，両上肢に姿勢時振戦あり。

入院時検査所見：血液一般検査：Hb 4.5 g/dL，RBC 133 万/ μ L，Hct 12.6%と著明な貧血を認めた。WBC は 4,800/ μ L と正常範囲であった。血液生化学：TP 4.5 g/dL，Alb 2.1 g/dL と低蛋白血症，BUN 81 mg/dL，Cre 11.5 mg/dL と高尿素窒素血症，K 5.6 mEq/L と高カリウム血症を認めた。CPK，GOT，LDH などの骨格筋逸脱酵素は正常範囲内であった。静脈血ガス分析では HCO₃⁻ 14.3 mmol/L，BE -12.2 mmol/L と重度の代謝性アシドーシスを認めた。感染症は HCV 抗体，HBs 抗原，TPHA すべて陰性であった。胸 X-P：CTR 64%と心拡大および両側胸水を認めた（表）。

神経学的検査：頭部 CT・MRI：全般性脳萎縮および慢性虚血性変化を認めた。SPECT：前頭葉に軽度の血流低下を認めた。脳波：全般性徐波（+）（図1）。髄液：無色透明，細胞数 2/3，TP 43 mg/dL，Glu 67 mg/dL，Cl 121 mEq/L，IgG 10.5 mg/dL，細菌陰性。

経過：神経内科受診の結果，頭部 CT・MRI では加齢・糖尿病に伴うと考えられる脳萎縮・慢性虚血性変化を認めたのみであった。髄液所見は正常であり，中枢感染症は否定的であった。2005年12月16日より，意識障害に対して塩酸アマンタジン 100 mg/week を開始したが効果は認めなかった。しかし脳波上，全般性徐波が出現していたことから，代謝性脳症や自己免疫性脳症の合併の可能性が示唆された。精神科では，せん妄状態と診断され，2006年1月11日より塩酸ミアンセリン 10 mg/day が開始され，塩酸アマンタジンは中止された。せん妄のスケールである Delirium Rating Scale (DRS) は 32 点中 17 点で有意であった。認知症スケールである Mini-Mental state examination (MMSE) では 30 点満点中 12 点，Clinical Dementia Rating (CDR) で 17 点と中等度以上の認知症であった。神経内科で精査を行っていたが，順調に維持透析が行われていた患者で尿毒症に伴う脳症は考えにくいため，甲状腺機能および抗甲状腺抗体が測定された。その結果，TSH 2.9 μ IU/mL，FT₄ 1.0 ng/dL，FT₃ 2.2 pg/mL と甲状腺機能は正常であったが，抗サイログロブリン（抗 TG）抗体が 100 U/mL 以上と著明な高値を認めた。そこで，自己免疫性橋本脳症の可能性が考えられ，この疾患に特異的な抗 NAE 抗体を測定したところ陽性に検出された。橋本脳症の診断のもと，プレドニゾロン（PSL）30 mg/day の内服を開始した。治療開始数日後より傾眠傾向・食欲の改善が認められた。透析の穿刺時も術者に挨拶をするなど正常の会話も可能となり，歩行も歩行器使用にて可能となった。脳波上では徐波の減少を認め改善した。再

表 Laboratory findings

WBC	4,800 / μ L	TP	4.5 g/dL	HCV Ab	(-)
RBC	133 万/ μ L	Alb	2.1 g/dL	HBs Ag	(-)
Hb	4.5 g/dL	T-bil	0.2 mg/dL	HBs Ab	(-)
Hct	12.6 %	GOT	18 IU/L	TPHA	(-)
Plt	11.8 万/ μ L	GPT	9 IU/L	抗核抗体	<40
PT	11.1 s	LDH	449 IU/L	MPO-ANCA	<10
APTT	40.3 s	Amy	117 IU/L	PR3-ANCA	<10
		BUN	81 mg/dL	乳酸	6.8 mg/dL
(静脈血ガス分析)		Cre	11.5 mg/dL	ピルビン酸	0.7 mg/dL
pH	7.205	Na	143 mEq/L	ビタミンB ₁	5.3 μ g/dL
pCO ₂	37.5	K	5.6 mEq/L	ビタミンB ₁₂	2,960 pg/mL
pO ₂	19.9	Cl	114 mEq/L	アデノシンデアミナーゼ	
HCO ₃	14.3	Glu	120 mg/dL		42.1 IU/L
BE	-12.2	CRP	1.0 mg/dL	アンジオテンシン変換酵素	16.1 IU/L

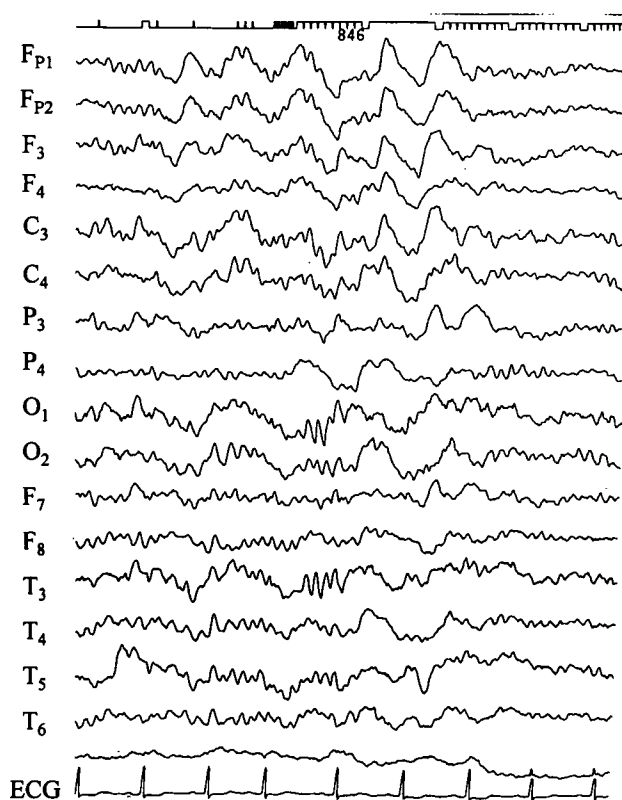


図1 Electroencephalographic activity showed generalized pattern of slow waves.

度施行したMMSEでは32点中16点と上昇、CDRでは8点に低下し、認知症は著明に改善した。また精神神経症状も改善しDRSも32点中4点と低下したため、塩酸ミアンセリンは2月14日より中止したが、その後も症状の変化は認められなかった(図2)。抗サイログロブリン抗体も低下傾向を認め、治療開始後4か月の値は11.8 U/mLであった。

II. 考 察

神経学的症状は、ADLに重大な影響を及ぼす合併症であり、また腎不全患者においては脳血管障害を合併した場合予後不良因子とされている^{2,3)}。本例は画像所見より加齢・糖尿病に伴う多発脳梗塞、高血圧性脳症などが疑われ、また脳波にて全般性徐波を認めたことから代謝性脳疾患などが鑑別にあがった。尿毒症による神経症状は、導入後透析経過が安定し、週の最初の透析前のクレアチニン値も低下していたにもかかわらず神経症状が増悪した経過からは考え難かった。ビタミン欠乏、薬物中毒、自己免疫性脳症は血液検査や臨床経過から否定的であった。甲状腺機能も正常範囲のため、甲状腺機能低下症に伴う脳症である粘液水腫脳症も否定されたが、抗サイログロブリン抗体の強陽性が橋本脳症を強く疑うきっかけとなり、抗N末端エノラーゼ(NAE)抗体の陽性により確定診断がついた。

甲状腺機能低下症(橋本病)に伴う脳症として、甲状腺ホルモンの低下に伴い多彩な精神症状を呈する、粘液水腫脳症があげられる。その特徴としては甲状腺機能異常に伴う各種の身体徴候を認め、また検査所見にて甲状腺刺激ホルモン(TSH)の上昇と遊離T₄(FT₄)の低下、骨格筋逸脱酵素(CK, GOT, LDH)の上昇などを認める。治療は甲状腺ホルモンの補充にて軽快する。しかし一方で橋本病の中に甲状腺ホルモンは正常であるにもかかわらず、自己免疫機序で精神神経症状を呈する“橋本脳症”と呼ばれる一群が見い出され、粘液水腫脳症とは明らかに区別される⁶⁾。従来の橋本脳症の診断基準としては、1)脳症の臨床徴候の存在、2)抗甲状腺抗体の存在、3)ステロイドに対する良好な反応性の3点があげられており⁷⁾、この

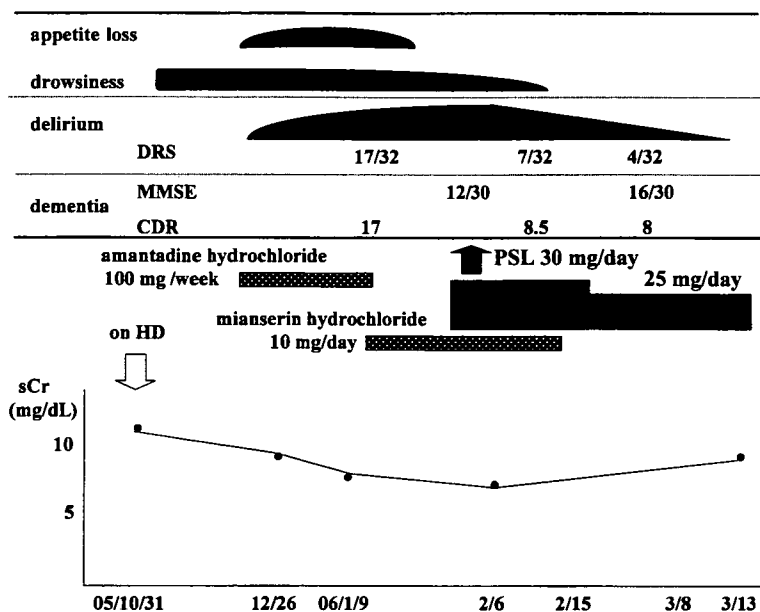


図2 Clinical course shows neuropsychiatry symptoms, medicine, and serum creatinine levels. Serum creatinine levels were measured before the start of dialysis procedure, on the first dialysis session of the week.

DRS : Delirium Rating Scale, MMSE : Mini-Mental state examination, CDR : Clinical Dementia Rating, sCr : serum creatinine levels

診断基準をもとに内外から報告例が散見される⁶⁻⁸⁾。橋本脳症の有病率は2.1/100,000と比較的まれであり⁹⁾、透析患者での報告は筆者の調べたかぎり認めない。

橋本脳症の症状として意識障害は最も高頻度にみられるものであり、その程度は昏睡から軽度の傾眠、嗜眠および意識の変容に至るまで種々である。精神症状や認知症症状を呈する例も多く認められる。その経過は動揺性ないし進行性であり、亜急性に進行する痴呆は鑑別上非常に重要である。また、亜急性の意識障害、認知力低下をきたす疾患群、すなわち Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD)、ミトコンドリア脳(筋)症、多発性硬化症およびすべての中毒性疾患、代謝性疾患が重要な鑑別疾患となりうる。CT ないし MRI 画像では高齢患者を中心に皮質下白質にラクナと思われる小梗塞像、白質の変性像、萎縮像など非特異的所見を認めることが多いが、脳波上、全般性の徐波を含めた異常が検出されることが多い。甲状腺抗体としては抗マイクロゾーム抗体 (抗 TPO 抗体) の陽性率が高いが抗サイログロブリン抗体 (抗 TG 抗体) の陽性も報告されている¹⁰⁾。本例では意識障害、記銘力低下、認知障害、精神症状などを認めたこと、脳波で全般性徐波を認めたこと、抗サイログロブリン抗体の陽性、ステロイドが著効した経過などが橋本脳症に合致していた。橋本脳症では病理学的には脳血管炎が認められているが、橋

本脳症の病態に関しては不明の点が多い¹¹⁾。本症で診断マーカーとして用いられている抗 NAE 抗体は、解糖系の酵素の一つである α -enolase に対する自己抗体であるが、病因との関連は未だ不明である¹²⁾。

橋本脳症は、臨床の場での認知度が低く、見過ごされやすい疾患である。また、抗甲状腺抗体の存在は、橋本脳症を疑う契機とはなるが、一般人口における陽性率が高く、橋本脳症における疾患特異性は低い¹³⁾。近年、橋本脳症において、抗 N 末端 α -エノラーゼ (NAE) 抗体の疾患特異性が高いことが報告されており¹⁴⁾、本症例においても陽性が確認され診断と治療につながった。高齢、糖尿病合併の透析患者においてステロイド治療はリスクを伴うものであるが、一方で認知症という患者の ADL および家族の心理的、肉体的負担に直結する神経症状がステロイド治療で軽快しえたことは非常に有意義であったと考える。橋本脳症と腎不全・透析の因果関係は明らかでなく、本例も偶然透析患者に橋本脳症が合併したと考える。透析患者においてはさまざまな原因で精神・神経症状を呈することが知られているが、透析患者の意識障害の鑑別に橋本脳症のような自己免疫性の脳症の発症もひとつの原疾患として認識する必要があると考えられた。

結 語

橋本脳症により意識障害、認知障害、精神症状をきたし、ステロイドの内服にて寛解した1例を報告した。亜急性・急性に進行する意識障害、認知症において本疾患の可能性を常に念頭におき、脳波、画像検査とともに抗甲状腺抗体などの検索をすすめることが重要と考えられた。また本症に特異的な血清診断として抗NAE抗体の陽性を確認することも重要である。今後維持透析患者の意識障害の鑑別疾患の一つとして橋本脳症が加えられると考える。

文献

- 1) Brouns R, De Deyn PP : Neurological complications in renal failure : a review. *Clin Neurol Neurosurg* 107 : 1-16, 2004
- 2) 中村敏子, 吉原史樹, 中浜 肇, 稲永 隆, 峰松一夫, 成富博章, 河野雄平 : 脳血管障害を伴う透析導入患者の特徴と予後. *透析会誌* 37 (Suppl 1) : 835, 2004
- 3) 浜田勝生, 青山直樹, 山田義昭 : 過去 13 年間の血液透析患者の死因に関する臨床的検討. *透析会誌* 38 (Suppl 1) : 1057, 2005
- 4) 米田 誠 : 内科疾患に伴う treatable dementia 甲状腺機能低下症に伴う痴呆—橋本病を中心に. *内科* 95 : 837-841, 2005
- 5) Peschen-Rosin R, Schabet M, Dichgans J : Manifestation of Hashimoto's encephalopathy years before thyroid diseases. *Eur Neurol* 41 : 79-84, 1999
- 6) Shaw PJ, Walls TJ, Newman PK, Cleland PG, Cartledge NE : Hashimoto's encephalopathy : a steroid-responsive disorder associated with high anti-thyroid antibody titers—report of 5 cases. *Neurology* 41 (2 (Pt 1)) : 228-233, 1991
- 7) 波田野靖子, 森 秀生, 角坂 薫, 北田 徹, ト部貴夫, 水野美邦 : 軽度の脳障害による認知機能低下を主症状とした橋本脳症の1例. *臨床神経学* 43 : 360-362, 2003
- 8) 岩井正一, 西影裕文, 五島一征 : 可逆性白質病変と髄液抗甲状腺抗体とをみとめた橋本脳症の1例. *臨床神経学* 44 : 432-437, 2004
- 9) Ferracci F, Bertiato G, Moretto G : Hashimoto's encephalopathy : epidemiologic data and pathogenetic considerations. *J Neurol Sci* 217 : 165-168, 2004
- 10) 栗山 勝, 藤井明弘, 米田 誠 : 橋本脳症の臨床病態—報告例 127 例の臨床像を中心に. *Annual Review 神経 (柳澤信夫, 篠原幸人, 岩田 誠, 清水輝夫, 寺本明)*, p 221-229, 中外医学社, 東京, 2005
- 11) Nolte KW, Unbehaun A, Sieker H, Kloss TM, Paulus W : Hashimoto's encephalopathy : a brain-stem vasculitis? *Neurology* 54 : 769-770, 2000
- 12) 米田 誠, 藤井明弘, 栗山 勝 : 甲状腺疾患と脳症. *神経治療学* 23 : 133-138, 2006
- 13) Ghika-Schmid F, Ghika J, Regli F, Dworak N, Bogousslavsky J, Stadler C, Portmann L, Despland PA : Hashimoto's myoclonic encephalopathy : an underdiagnosed treatable condition? *Mov Disord* 12 : 471-472, 1997
- 14) Fujii A, Yoneda M, Ito T, Yamamura O, Satomi S, Higa H, Kimura A, Suzuki M, Yamashita M, Yuasa T, Suzuki H, Kuriyama M : Autoantibodies against the amino terminal of α -enolase are a useful diagnostic marker of Hashimoto's encephalopathy. *J Neuroimmunol* 162 : 130-136, 2005

抗GluR ϵ 2抗体陽性成人急性脳炎患者の臨床的特徴 ならびに免疫組織学的解析

木村暁夫¹ 保住 功¹ 高橋幸利² 犬塚 貴¹

岐阜大学大学院医学研究科神経内科・老年学分野¹、国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター²

NMDA型グルタミン酸受容体(GluR) ϵ 2サブユニットは、辺縁系ならびに大脳皮質を含む前脳領域に発現し¹⁾、記憶・学習に重要な役割を果たしていることが知られている²⁾。著者らは、成人急性脳炎および脳症患者の血清および髄液検体を用いた抗GluR ϵ 2抗体の測定をリコンビナント蛋白を用いたWestern blot法により施行し³⁾、同抗体を有する急性脳炎および脳症の臨床的特徴の検討と免疫組織学的解析を行った⁴⁾。

ⅢⅢⅢ 抗GluR ϵ 2抗体陽性脳炎

2004年より当科で経験した成人急性脳炎および脳症患者連続例計23例の血清と22例の髄液検体を用い、抗GluR ϵ 2抗体を測定した。症例の内訳は、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)1例、細菌性髄膜炎1例、CNSループス6例、クリプトコッカス髄膜炎1例、原因不明の髄膜炎1例、ミトコンドリア脳筋症(MELAS)1例、intravascular malignant lymphoma 1例、神経Sweet

表1 NPNHLE 6例の抗GluR ϵ 2抗体測定結果

case	age/sex	serum IgM/IgG	CSF IgM/IgG
1	45/F	+/+	+/+
2	30/M	+/+	+/-
3	53/F	+/+	±/+
4	62/M	-/-	+/+
5	82/F	+/-	-/-
6	22/F	-/-	-/-

病1例、非傍腫瘍性非ヘルペス性辺縁系脳炎(non paraneoplastic, non herpetic limbic encephalitis : NPNHLE) 6例、抗Hu抗体陽性傍腫瘍性辺縁系脳炎1例、インフルエンザ脳症1例、海綿状血管腫に伴う脳出血1例、脳幹脳炎1例であった。23例中9例の血清中に、22例中6例の髄液中にIgM型とIgG型の抗GluR ϵ 2抗体を検出した。

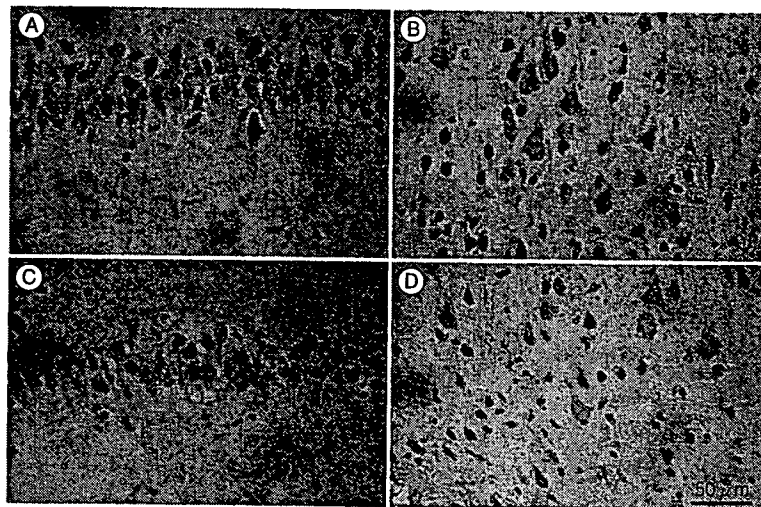


図1 患者血清を用いた免疫組織学的解析⁴⁾

A, B : case 1 血清(1 : 2000), C, D : case 2 血清(1 : 2000).

ラット脳海馬(A, C)および大脳皮質(B, D)ニューロンの細胞質が染色される。Case 3 血清および抗GluR ϵ 2抗体を用いた免疫染色でも同様のパターンが確認された。

抗体陽性例でもっとも多かったのは NPNHLE であり、6 例の患者(抗 VGKC 抗体は陰性)において血清中に IgM 型抗体を 4 例、IgG 型抗体を 3 例、髄液中に IgM 型抗体を 4 例、IgG 型抗体を 3 例に検出した(表 1)。また、この髄液中の IgM 型抗体は急性期に陽性となり、その後、全例陰性化した。NPNHLE における IgM 型抗 GluRε2 抗体の陽性率は血清(感度 66.7%、特異度 70.6%)、髄液(感度 66.7%、特異度 87.5%)であった。一方、抗体と臨床症状(痙攣重積、記憶障害、精神症状・異常行動)および頭部 MRI 所見との関連性の検討では、痙攣重積と髄液中 IgM 型抗 GluRε2 抗体に関連性がみられた($p < 0.001$, フィッシャー直接確率)。

ⅢⅢ 抗体陽性患者血清を用いた免疫組織学的解析

急性期に血清および髄液中の IgM 型抗 GluRε2 抗体が陽性であった NPNHLE 患者 3 例の血清について、脳海馬および大脳皮質を含むラット脳の凍結切片に対し免疫組織学的に検討した。3 例とも特異的に海馬および大脳皮質ニューロンの細胞質が染色性を示し、市販の抗 GluRε2 抗体を用いて行った免疫染色と同一所

見を示した(図 1)。GluRε2 抗原を用いた吸着試験では上記部位における免疫反応性は著明に減少した。

ⅢⅢ おわりに

発症急性期の髄液中に IgM 型抗 GluRε2 抗体が出現しその後陰性化する急性脳炎患者は、臨床および検査所見上、可逆性辺縁系脳炎の特徴を有するものが多かった。免疫組織学的に抗体陽性の患者血清が染色性を有した部位は、過去の報告では前脳部位とされる GluRε2 抗原の発現部位に矛盾するものではなかった。これら患者のステロイド治療に対する良好な反応性および免疫組織学的解析の結果より、疾患の背景に同抗体を介した自己免疫学的機序が存在する可能性が示唆された。

- 1) Watanabe, M. et al. : *Neuro Report*, 3 : 1138-1140, 1992.
- 2) Tang, Y. et al. : *Nature*, 401 : 63-69, 1999.
- 3) Takahashi, Y. et al. : *Neurology*, 61 : 891-896, 2003.
- 4) Kimura, A. et al. : *Eur. Neurol.*, 58 : 152-158, 2007.

● お知らせ ●

■平成 19 年度第 2 回細胞診従事者講習会 (東京都健康診査従事者講習会)

会 期：平成 19 年 12 月 18 日(火曜日)9 時から 16 時 10 分まで

会 場：財団法人東京都保健医療公社東京都多摩がん検診センター 2 階研修室(東京都府中市武蔵台 2-9-2)

対 象：都内の施設で、現にがんの細胞診検査に従事している細胞検査士等

テーマおよび講師：

「子宮体部の臨床と病理、細胞診」進 伸幸先生(慶應義塾大学大学院医学部産婦人科)

「子宮頸がん検診における HPV 検査」喜納勝成先生(順天堂浦安病院臨床病理科)

「貯留胆汁細胞診」古旗 淳先生(順天堂大学大学院医学研究科)

「スライドカンファレンス」山村彰彦先生(東京都多摩がん検診センター検査科)、古畑 淳先生(順天堂大学大学院医学研究科)

定 員：先着 50 名

受講料：無料

申込方法：裏面申込書に必要事項をご記入のうえ、FAX・E-mail・郵便にてお申込みください(受講できない場合は、FAX または E-mail にてご連絡いたします)。

申込・問合せ先：(財)東京都保健医療公社東京都多摩がん検診センター(担当：丸山)

〒183-0042 東京都府中市武蔵台 2-9-2

TEL : 042-327-0201, FAX : 042-327-0297

E-mail : tamagan@tama-cdc.jp

昼食について：周囲にお店がないため、できるだけお弁当をご持参ください。

＜シンポジウム 3—2＞神経疾患と自己抗体

抗 K⁺チャンネル (VGKC) 抗体に関連する神経疾患スペクトラム

有村 公良 渡邊 修 長堂 竜維

要旨：抗 VGKC 抗体はこれまで末梢神経の過剰興奮を主徴とする神経疾患に関連するものとして注目されてきたが、最近非ヘルペス性辺縁系脳炎 (non herpetic limbic encephalitis : NHLE) の中に、抗 VGKC 抗体陽性の症例が数多く発見され注目されている。臨床的には低ナトリウム血症が高頻度に見られる事が特徴で、ステロイドなどの免疫療法に反応し改善する。抗 VGKC 抗体陽性の NHLE の頻度は他の悪性腫瘍に合併する NHLE に比較して高頻度であり、かつ免疫療法により改善する点で重要である。さらに最近抗 VGKC 抗体陽性の難治性てんかん症例の存在も明らかになってきており、末梢ならびに中枢神経系の過剰興奮を特徴とする抗 VGKC 抗体症候群のスペクトラムは拡がりつつある。

(臨床神経, 47 : 845—847, 2007)

Key words : 辺縁系脳炎, 電位依存性Kチャンネル, 抗体, 免疫療法

はじめに

抗 K⁺チャンネル抗体は末梢・中枢神経系の再分極に関連する電位依存性 K⁺チャンネル (voltage-gated potassium channel : VGKC) を阻害することで、神経系に過剰興奮をひきおこす¹⁾。抗 VGKC 抗体症候群は、当初 Isaacs 症候群を中心とした末梢神経疾患で注目されていたが、その後、末梢神経系とともに、辺縁系脳炎類似の中枢神経系の過剰興奮による症状を示す Morvan 症候群症例でも、抗 VGKC 抗体が陽性であることが明らかとなり注目された²⁾。そして 2001 年 Burkley ら³⁾は腫瘍を合併しない非ヘルペス性辺縁系脳炎 (non-herpetic limbic encephalitis : NHLE) の 2 症例で、抗 VGKC 抗体が陽性であり、免疫療法で臨床症状の改善に平行して抗体価の低下をみとめる可逆性の NHLE の存在をはじめて明らかにし、近年注目されている⁴⁾⁵⁾。

抗 VGKC 抗体陽性の末梢神経障害

抗電位依存性 K チャンネル (VGKC) 抗体は、四肢の筋硬直、疼痛性筋痙攣、手指の開排制限などの筋収縮後の弛緩困難、歩行障害、安静時の線維束攣縮、ミオキミア、発汗過多などの末梢神経系の主徴とする Isaacs 症候群で陽性であることが報告されている¹⁾。培養細胞をもちいたパッチクランプ法での検討で、患者の血清あるいは IgG が培養細胞の VGKC 密度を減少させることで K 電流を抑制し、細胞膜の過剰興奮性をきたすことから、Isaacs 症候群の原因となる抗体であることが明らかになった⁶⁾⁷⁾。その後、下肢症状を主徴とする cramp-fasciculation syndrome などの Isaacs 症候群の亜型でも抗 VGKC 抗体が陽性である症例があり、末梢神経系の抗 VGKC 抗体症候群は広がりを見せている。2001 年 Liguori らは

Isaacs 症候群類似の症状と不眠、幻覚、悪夢、サーカディアンリズム消失など中枢神経症状をともなう Morvan 症候群の症例で、抗 VGKC 抗体が異常高値を示し (3,000pM : 正常 < 100 pM)、血漿交換が有効であったことを報告し注目された²⁾。すなわち、抗 VGKC 抗体はこのような辺縁系症状にも関連する可能性を強く予感させた。

抗 VGKC 抗体と辺縁系脳炎

NHLE は亜急性に発症、進行する記憶障害、記憶力障害、てんかん、幻覚、睡眠障害などを特徴とし、MRI などの画像で側頭葉内側に異常をみとめる疾患である。原因不明なことも多いが、その中に腫瘍との合併や、抗 Hu 抗体、抗 Ma2 抗体、抗 CRMP5/CV2 などの抗腫瘍抗体が陽性であることがあり、症例によってはステロイドなどの免疫療法が有効である。2001 年 Burkley ら³⁾は腫瘍を合併しない抗 VGKC 抗体陽性の NHLE の 2 症例を報告し、その後同様の報告が相次いでいる。

Vincent らによる 10 例の抗 VGKC 抗体陽性 NHLE の臨床的特徴は、壮年期から高齢 (年齢中央値 57 歳) の男性に多く、発症初期に急速に進行するエピソード記憶の障害、混迷、失見当識と急性期にみられるけいれんの他、幻覚、興奮、行動異常および著明な記憶力の障害であると報告している⁵⁾。しかし、末梢神経の過剰興奮を示す筋けいれんや発汗過多はわずか 1 例にしかみとめられず、3 例で中枢起源のミオクロヌスがみとめられている。血清抗 VGKC 抗体価は Isaacs 症候群に比較して高値を示し、血清抗 VGKC 抗体価の高い症例では髄液中の抗体価も高い例があり、その濃度勾配から抗体は髄腔外で産生されたものと考えられる。髄液所見ではごく軽度の細胞増多や蛋白上昇のみである。血清検査では、低 Na 血症が高頻度に見られるのが特徴である。MRI 所見で一

Table 1 本邦における抗 VGKC 抗体高値 (> 400pM) 症例のまとめ

当科に抗 VGKC 抗体測定依頼のあった 8/38 例 (21%)
年齢 34 ~ 65 歳 (50), 男:女 = 3:5
抗 VGKC 抗体価: 418 ~ 2,258 pM
意識障害: 2/8, 記憶障害: 8/8, 失見当識: 8/8, てんかん発作: 4/8
MRI 異常: 6/8 (両側性 5, 片側性 1), 脳波異常 5/8
病変部位 (側頭葉内側部 6, 視床下部 1, 島皮質 1), high intensity (FLAIR, T2WI 6, Gd+ 1, DWI 2)
低 Na 血症: 5/8,
髄液: 細胞増多 1/8 (1 ~ 7), 蛋白増加 3/8 (23 ~ 68)
腫瘍の合併: 4/8 (thymoma 3, lymphoma 1)

側あるいは両側の内側海馬の病変を, また脳波異常も高頻度にみとめている。多くの症例でこれらの症状はステロイド療法, IVIg 療法, 血漿交換などの免疫療法に反応して改善し, また改善につれて抗 VGKC 抗体価の低下もみられている。このように, 比較的似たような臨床症状を呈し, 免疫療法に良く反応することが, 抗 VGKC 抗体陽性 NHLE の特徴といえる。

本邦での抗 VGKC 抗体陽性 NHLE の特徴として, 当科に抗 VGKC 抗体測定依頼のあった 38 例の中で, とくに抗 VGKC 抗体価が >400pM の症例の臨床所見を Table 1 にまとめた。年齢は Vincent らの報告に比較して少し若く (50 歳), 女性にやや多いという傾向があるものの, 主症状は驚くほど類似している (Table 2)。とくに低 Na 血症の頻度が高いのは本疾患の重要な特徴と考えられる⁹⁾。最近本邦からの国際誌への症例報告も相次いでいるが, 今後本邦でも症例が数多く報告されるものと思われる。

病態機序

抗 VGKC 抗体の測定は α -dendrotoxin をもちいた免疫沈降法で測定され, 電位依存性 K チャネルの中でも Kv1.1, Kv1.2, Kv1.6 に対する抗体を主に測定している。最近の報告によると, neuromyotonia では主に Kv1.2 を標的とする抗体が産生されているのに対し, 抗 VGKC 抗体陽性 NHLE では主に Kv1.1 に対する抗体が産生されているとされ, それが発症の差として現れている可能性が指摘されている⁹⁾。しかし Kv1.1 は末梢神経にも豊富に存在しており, 単純ではない。われわれのパッチクランプをもちいた検討では, NB-1 細胞においては Isaacs 症候群の血清は外向き K 電流を有意に抑制するが, 抗 VGKC 抗体陽性 NHLE の血清では抑制はみられない (投稿準備中)。今後, 脳細胞をもちいての再検討が必要であるが, 抗 VGKC 抗体陽性 NHLE における自己抗体の VGKC に対する作用そのものが Isaacs 症候群とことなるかもしれない。

終わりに

抗 VGKC 抗体は末梢神経系のみならず, 中枢神経系の過剰

Table 2 海外および本邦症例の比較

	UK	USA	日本
症例数	10	7	8
性別 (男:女)	9:1	5:2	3:5
発症年齢	44 ~ 79 (62)	44 ~ 73 (62)	34 ~ 65 (50)
入院までの期間	15 カ月	/	9 カ月
低 Na 血症	8/10	4/7	5/8
MRI 異常	8/10	7/7	6/8
Neuromyotonia	1/10	0/7	1/8

興奮に関与していることが明らかになってきた。このことは中枢神経系の過剰興奮の典型であるてんかんの一部で抗 VGKC 抗体が陽性であることから強く示唆され¹⁰⁾, いわゆる抗 VGKC 抗体症候群として一つの疾患単位が形成されるかもしれない。いずれにしても抗 VGKC 抗体陽性 NHLE の頻度は少なくないと考えられ, 的確な診断のもと免疫療法をおこなうことで, 治療可能な NHLE を見逃さないことが重要である。

文 献

- 1) Arimura K, Sonoda Y, Watanabe O, et al: Isaacs' syndrome as a potassium channelopathy of the nerve. *Muscle Nerve* 2002; Suppl 11: S55-58
- 2) Liguori R, Vincent A, Clover L, et al: Morvan's syndrome: peripheral and central nervous system and cardiac involvement with antibodies to voltage-gated potassium channels. *Brain* 2001; 124: 2417-2426
- 3) Buckley C, Oger J, Clover L, et al: Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2001; 50: 73-78
- 4) Pozo-Rosich P, Clover L, Saiz A, et al: Voltage-gated potassium channel antibodies in limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2003; 54: 530-533
- 5) Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al: Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004; 127: 701-712
- 6) Nagado T, Arimura K, Sonoda Y, et al: Potassium current suppression in patients with peripheral nerve hyperexcitability. *Brain* 1999; 122: 2057-2066
- 7) Tomimitsu H, Arimura K, Nagado T, et al: Mechanism of action of voltage-gated K⁺ channel antibodies in acquired neuromyotonia. *Ann Neurol* 2004; 56: 440-444
- 8) 渡邊 修, 長堂竜雄, 有村公良ら: 非ヘルペス性辺縁系脳炎~本邦例の検討 (第二報). 免疫性神経疾患に関する調査研究平成 18 年度報告書, 2006, pp 88-89
- 9) Kleopa KA, Elman LB, Lang B, et al: Neuromyotonia and limbic encephalitis sera target mature Shaker-type K⁺ channels: subunit specificity correlates with clinical mani-

festations. *Brain* 2006; 129: 1570—1584
10) Majoie HJ, de Baets M, Renier W, et al: Antibodies to

voltage-gated potassium and calcium channels in epilepsy. *Epilepsy Res* 2006; 71: 135—141

Abstract

A spectrum of neurological diseases with anti-VGKC antibody

Kimiyoshi Arimura, M.D., Osamu Watanabe, M.D. and Tatsui Nagado, M.D.

Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

Anti-VGKC antibody causing peripheral nerve hyperexcitability is already an established clinical entity. Recently, many patients with non-herpetic limbic encephalitis (NHLE) with anti-VGKC antibody have been reported. The characteristic clinical features are low serum Na⁺ concentration and good response to immunotherapy. Anti-VGK antibody positive NHLE is relatively frequent among immune-mediated NHLE. It is important to know that this disease is responsive to immunotherapy. Furthermore, anti-VGKC antibody is also positive in some intractable epilepsies. These findings suggest that anti-VGKC is correlated with hyperexcitability in both the peripheral and central nervous system and that the spectrum of anti-VGKC antibody syndrome is now expanding.

(*Clin Neurol*, 47: 845—847, 2007)

Key words: limbic encephalitis, voltage-gated potassium channel, antibody, immunotherapy

非ヘルペス性辺縁系脳炎の疫学

和田健二(写真) 中島健二

鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設脳神経内科部門



|||| わが国における急性脳炎疫学調査

わが国における急性脳炎の疫学調査は少なく、近年の報告では Kamei らの 1989～1991 年の全国調査がある¹⁾。同報告では急性脳炎の年間発生頻度は 100 万人当り 17.7 人±3.2(2,200±400 人/yr)と報告されている。また、原因が同定されたものではウイルス性脳炎が 30.8%と多く、なかでも単純ヘルペス脳炎が脳炎全体の 19.7%(ウイルス性脳炎の 63.9%)と、もっとも頻度の高い疾患と報告されている。51.2%の脳炎症例の病因は不明とされており、近年注目されている辺縁系脳炎^{2,3)}を対象とした疫学調査はなされていない。

|||| 鳥取県における急性脳炎の疫学調査

著者らは、“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あらたな治療法確立に向けた研究”研究班において作成された辺縁系脳炎の前向き調査のための診断登録基準⁴⁾をもとに、発症年齢 16 歳以上の成人例における疫学調査を行った。

2001～2005 年の 5 年間に 49 例の急性脳炎症例が報告された。男性は 30 例で、女性は 19 例であった。男性では 70 歳代が 8 例ともっとも多く、女性では 20 歳代および 40 歳代が 5 例ともっとも多かった。16 歳以上成人における急性脳炎罹患率は全体で 19.0/100 万人年(95%信頼区間: 14.4～25.1)であった。本調査における急性脳炎の内訳を図 1 に示す。単純ヘルペス脳炎は 10 例(20.4%)、非ヘルペス性辺縁系脳炎は 12 例(24.5%)、傍腫瘍性 4 例(8.2%)、膠原病性 2 例(4.1%)、ヘルペス以外のウイルス性脳炎 1 例(2.0%)で、その他・分類不能は 20 例(40.8%)であった。12 例の非ヘルペス性辺縁系脳炎の詳細は、男性 5 例で平均発症年齢は 44.8 歳、女性は 7 例で平均発症年齢は 31.6 歳であり、40 歳未満の若年成人が多かった。発症年別ではとくに流行年は認めなかった。発症月別の検討では春・夏・秋季での発症は認めたが、11 月、12 月、1 月および 2 月の冬季に発症した症例はなかった。16 歳以上の成人における非ヘルペス性辺縁系脳炎の罹患率を表 1 に示す。全体の罹患率は 4.7/100 万人年

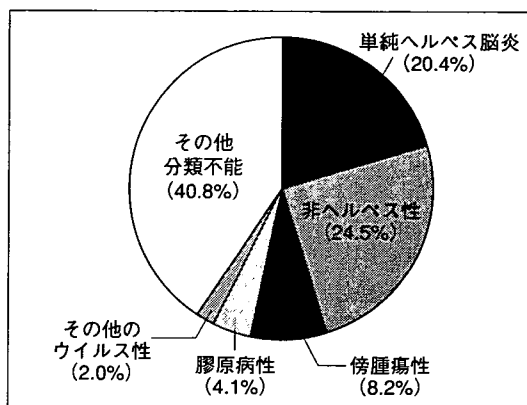


図 1 急性脳炎の内訳

表 1 非ヘルペス性辺縁系脳炎症の罹患率

(/100 万人年)	全体	男性	女性
16 歳以上全体	4.7	4.1	5.1
20～29 歳	11.8	0	24.2
30～39 歳	8.5	11.4	5.7
40～49 歳	7.8	5.2	10.3
50～59 歳	4.4	8.8	0

(95%信頼区間: 2.4～7.6)で、性別では男性が 4.1/100 万人年で、女性は 5.1/100 万人年であった。男性では 30～50 歳代までほぼ均等に発症しているのに対して、女性では 20 歳代がもっとも高頻度であり、性差を認めた。

|||| わが国における非ヘルペス性辺縁系脳炎症数の推計

本調査の非ヘルペス性辺縁系脳炎の罹患率は 4.7/100 万人年であり、わが国の全人口に標準化すると 1 年間に約 550 人の発症があると推計され、決してまれな疾患ではないと思われる。

|||| 非ヘルペス性辺縁系脳炎疫学調査の今後の課題

非ヘルペス性辺縁系脳炎が注目されるようになり、実地診療のなかで本症と診断する機会が増えてきている。辺縁系脳炎にはさまざまな病態が混在しており、

抗グルタメート受容体抗体, 抗 VGKC 抗体, 抗 NAE 抗体あるいは傍腫瘍性症候群関連抗体などの自己抗体の関与が解明されつつある。今後は診断基準や補助診断マーカーが確立され, 辺縁系脳炎関連抗体について十分に検討された疫学調査が必要と思われる。

|||| おわりに

以上, 著者らが行った鳥取県における疫学調査をもとに辺縁系脳炎の疫学について概説した。疫学的知見から辺縁系脳炎の病因および病態解明が進むことを期

待したい。

- 1) Kamei, S. et al. : *Intern. Med.*, **39** : 894-900, 2000.
- 2) 庄司紘史・他 : *神経内科*, **59** : 9-13, 2003.
- 3) 亀井 聡・他 : *神経研究の進歩*, **48** : 827-836, 2003.
- 4) 高橋幸利 : 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確立に向けた研究。平成 18 年度総括・分担研究報告書, 厚生労働省, 2007, pp.1-19.

●お知らせ●

■平成 19 年度第 1 回細胞診従事者講習会 (東京都健康診査従事者講習会)

会 期 : 平成 19 年 11 月 20 日(火曜日)9 時から 16 時 10 分まで

会 場 : 財団法人東京都保健医療公社東京都多摩がん検診センター研修室(東京都府中市武蔵台 2-9-2)

対 象 : 都内の施設で, 現にがんの細胞診検査に従事している細胞検査士等

テーマおよび講師 :

「細胞診に関わる医療紛争」上野喜三郎先生(東京セントラルパソロジーラボラトリー)

「乳腺疾患の細胞診」松原美幸先生(日本医科大学付属病院病理部)

「免疫組織化学・分子病理技術の細胞診への応用」加戸伸明先生(東海大学医学部付属病院病理検査技術科)

「胚細胞と胚細胞腫瘍」森永正二郎先生(北里研究所病

院病理科)

定 員 : 先着 50 名

受講料 : 無料

申込方法 : 裏面申込書(略)に必要事項をご記入のうえ, FAX・E-mail・郵便にてお申込みください(受講できない場合は, FAX または E-mail にてご連絡いたします)

※お申込みは, できるだけ実施日の 1 週間前までにお願

いします。

申込・問合せ先 : (財)東京都保健医療公社東京都多摩がん検診センター(担当:丸山)

〒183-0042 東京都府中市武蔵台 2-9-2

TEL : 042-327-0201, FAX : 042-327-0297

E-mail : tamagan@tama-cdc.jp

昼食について : 周囲にお店がないため, できるだけお弁当をご持参ください。

症例報告

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

和田裕子¹⁾ 高橋竜一¹⁾ 柳原千枝¹⁾ 西村 洋¹⁾ 高橋幸利²⁾

Successful Use of Methylprednisolone Therapy in a Case of Non-herpetic Acute Encephalitis with Antibodies Against Iontropic Glutamate Receptor $\epsilon 2$ and $\delta 2$

Yuko Wada¹⁾, Ryuichi Takahashi¹⁾, Chie Yanagihara¹⁾, Yo Nishimura¹⁾, Yukitoshi Takahashi²⁾

Abstract

This report concerns a 32-year old man with non-herpetic acute limbic encephalitis. He was admitted to our hospital because of high fever and consciousness disturbance. Cranial MRI revealed abnormal signal intensities in the bilateral mesial temporal lobes. On the second hospitalization day, he developed status epilepticus, which necessitated general anesthesia. Following administration of intravenous (IV) methylprednisolone pulse therapy (1 g/day, 3 days), his consciousness disturbance began to improve. Treatment with high-dose IV methylprednisolone was continued for about 2 weeks, but on the 7th day, he showed severe anterograde amnesia and retrograde amnesia regarding the preceding 5 or 6 years. Subsequently, however, his amnesic disorders improved markedly, and on the 46th day, memory dysfunction had disappeared. Autoantibodies against the glutamate receptor subunits $\epsilon 2$ and $\delta 2$ were detected in both the CSF and serum, but these antibodies in the CSF became normal during the clinical course. The voltage-gated potassium channel antibody was negative. This case report indicates that high-dose IV methylprednisolone therapy may be an affective treatment for non-herpetic acute limbic encephalitis, possibly associated with autoimmune mechanisms.

(Received : July 28, 2006, Accepted : December 12, 2006)

Key words : limbic encephalitis, seizure, methylprednisolone, anti-GluR $\delta 2$ antibody, anti-GluR $\epsilon 2$ antibody

はじめに

非ヘルペス性辺縁系脳炎 (acute limbic encephalitis: ALE) は、楠原¹⁾により提唱された、頭部 MRI で辺縁系に病変を認め、単純ヘルペス感染や傍腫瘍性によるものは否定的である原因不明の急性脳炎である。発熱、意識障害で発症し、後遺症として健忘症候群を認めることが多いとされている。

抗グルタミン酸受容体 (glutamate receptor : GluR) $\epsilon 2$ 抗体は、Rasmussen 脳炎で高率に陽性であることが

知られているが²⁾、非ヘルペス性急性脳炎でも陽性を示すことが報告されており、その病態には自己免疫学的機序が想定されている³⁻⁶⁾。

われわれは、急性期の血清・髄液中に抗 GluR $\epsilon 2$ および $\delta 2$ 抗体を検出した非ヘルペス性辺縁系脳炎の1例に対し、早期からの大量ステロイド投与を試みた結果、奏効し、しばしば問題となる記憶障害も急速に回復し、早期の社会復帰が可能であった。今後の治療を考えるうえで重要な症例と考えられたので報告する。

1) 西神戸医療センター神経内科 [〒651-2273 神戸市西区梶台 5-7-1] Department of Neurology, Nishi-Kobe Medical Center, 5-7-1 Kouji dai, Nishi-ku, Kobe, Hyogo 651-2273, Japan

2) 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders

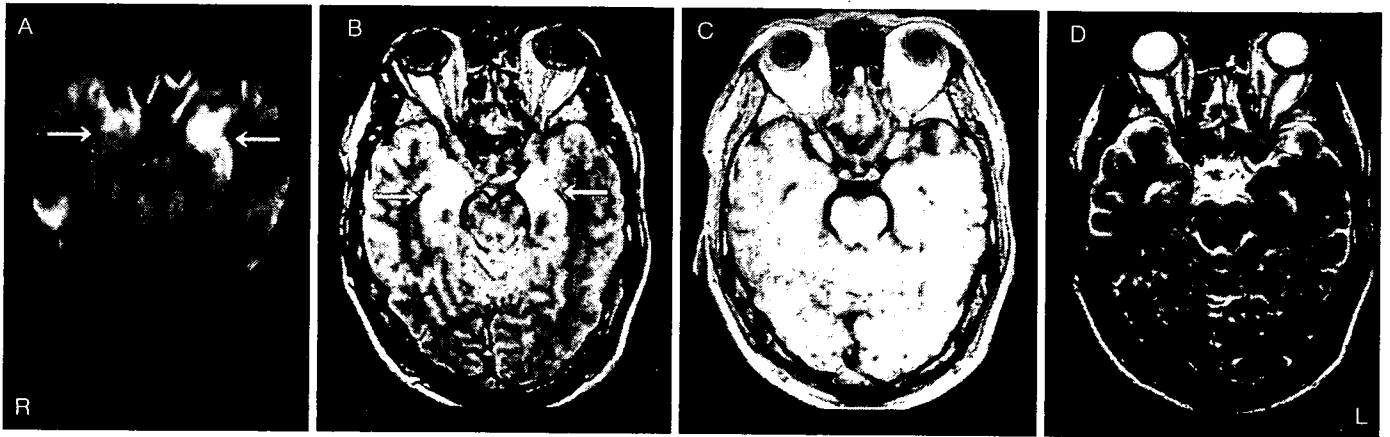


Fig. 1 Brain MRI on the 1st day
A: DWI, B: FLAIR, C: T1WI, D: T2WI

I. 症 例

症 例 32歳 右利き男性

主 訴 発熱，意識障害

家族歴 特記すべきことなし

既往歴 痙攣を含む脳症の既往なし。

現病歴 2005年春，39～40°Cの発熱と全身倦怠感が出現した。症状は改善せず，第8病日には頭痛が出現した。翌日（入院第1日目）に，会話の内容のつじつまが合わなくなり，当科を紹介され入院した。

入院時現症 一般理学所見；体温39°C。脈80回/分・整。心・肺・腹部には異常を認めなかった。神経学的所見；Japan Coma Scale (JCS) のI-3程度の意識障害を認め，不穏状態で安静臥床を保つことができなかった。項部硬直は認めなかった。脳神経系は異常なく，四肢の筋力低下は認めなかった。四肢の深部腱反射は左右対称で亢進や減弱はなく，Babinski 徴候は陰性であった。

入院時検査所見 血算は正常，炎症反応は認めず。生化学ではGOT 141 IU/l，GPT 121 IU/lと軽度の肝機能異常を認めた。ADAは血清で26 IU/l，髄液は2 IU/lであった。RF，抗核抗体，抗DNA抗体，抗SS-A，抗SS-B抗体は陰性で，免疫グロブリンにも異常を認めず，HIV抗体も陰性であった。血清HA抗体，HBs抗原およびHCV抗体は陰性であった。寒冷凝集素反応は陰性，マイコプラズマ抗体価は陰性，サイトメガロウイルス (CMV)，EBウイルス (EBV)，単純ヘルペスウイルス (HSV) および帯状疱疹ヘルペス (HZV) のIgM抗体価の上昇は認めなかった。心エコー検査は異常を認めなかった。腫瘍マーカー，胸腹部CTに異常はなく，ガリ

ウムシンチでも悪性腫瘍を示す所見は認められなかった。髄液検査ではキサントクロミーはなく，細胞数36/mm³ (多形核球27・単核球9)の細胞数増多を認めたが，蛋白は37 mg/dlと正常であった。髄液細胞診では異常なく，髄液中のHSV-PCRは陰性で，HSV，HZV，CMV，EBV，日本脳炎ウイルスのIgM抗体は陰性であった。髄液の細菌・真菌・結核菌の塗沫と培養は陰性で，墨汁染色も陰性であった。頭部MRI (Fig. 1) は，拡散強調とFLAIRでは両側側頭葉内側部に高信号域を認め，拡散強調画像のほうがより明らかであった。

入院後経過 (Fig. 2) 第1日目からアシクロビル (1,500 mg/日) を投与開始したが，不穏状態に陥ったため，ミダゾラム (100 mg/日) を持続静注した。第2日目の朝には，傾眠状態になったため，いったんミダゾラムの投与を中止したが，意識レベルは改善せず，JCS-200にまで増悪した。髄液検査では，細胞数103/mm³ (多核球数81・単核球数22)，蛋白41 mg/dlであった。Tc-99m ECD SPECTは，左側頭・頭頂葉と右前頭葉に血流低下を認めたが，側頭葉内側部の血流低下は明らかでなかった (Fig. 3)。

同日よりメチルプレドニソン (m-PSL) 1 g/日の点滴静注を開始した (第2～4日目)。昼より全身性痙攣発作が出現したため，フェニトインの点滴静注を開始したが，夕方には痙攣重積状態になり，ミダゾラム (140 mg/日) の持続点滴を開始した。また，失調性呼吸が出現したため，人工呼吸器を装着した。高体温39～40°Cが持続し，解熱剤は無効であったため，低体温療法を開始した。また，140～150/分の心房細動が出現し，持続した。第3日目の脳波 (ミダゾラム投与下かつ発作間欠期) では，左前・側頭葉優位に鋭波が出現した。第4日目から開眼

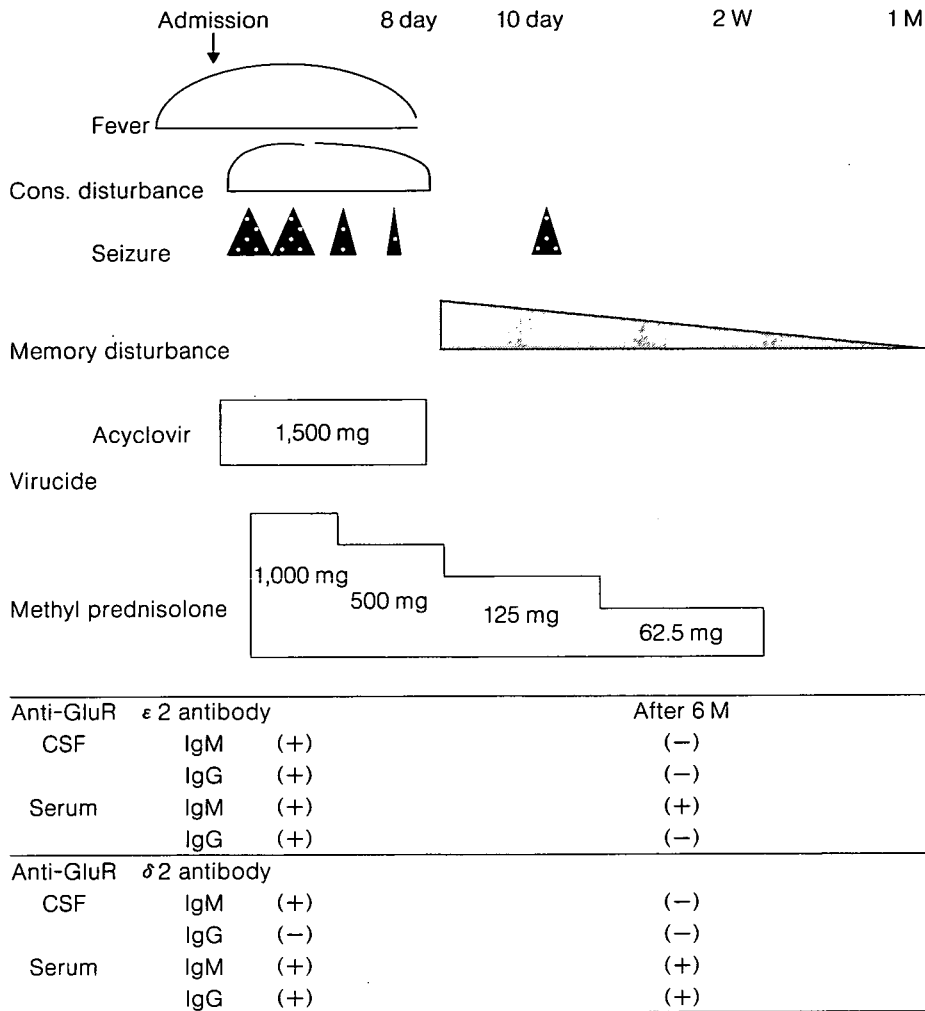


Fig. 2 Clinical course and autoantibodies to GluR $\epsilon 2$ and $\delta 2$. Anti-GluR $\epsilon 2$ and $\delta 2$ autoantibodies are detected by Western blotting. (+): Band is clearly seen, presence of autoantibodies. (-): Absence of autoantibodies. The antibodies normalized in the CSF after 6 months later.

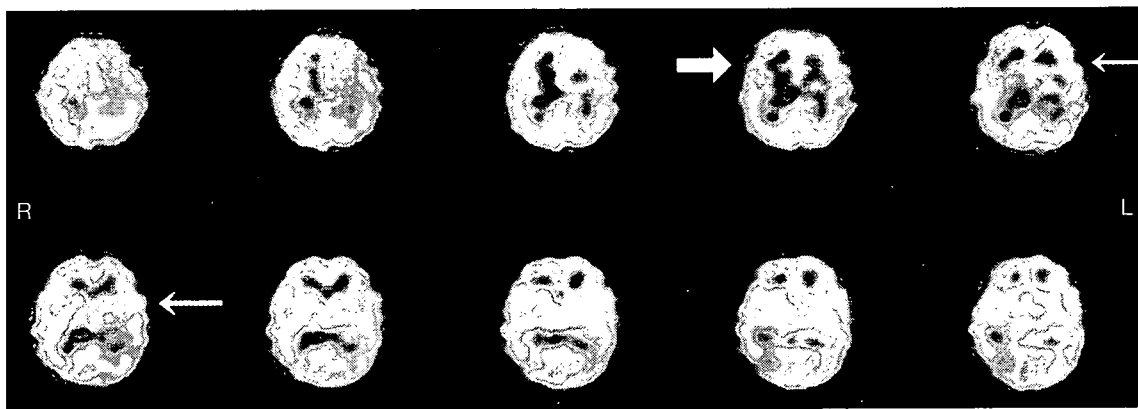


Fig. 3 Axial Tc-99m ECD SPECT images demonstrating a striking hypoperfusion in the left parital, the left temporal (\leftarrow) and the right frontal lobes (\Rightarrow).

するようになり、第5日目には簡単な口頭命令に従えるようになった。第6日目に、髄液のHSV-PCRが陰性であることが判明し、非ヘルペス性辺縁系脳炎と考えた。

ステロイド投与後に意識障害が改善したことから、ステロイド大量投与の効果があると考え、m-PSLの大量静注を継続し、第5～8日目は500 mg/日、第9～11日は125 mg/日、第12～14日目は62.5 mg/日と漸減しつつ投与した。第7日目に抜管した。第7日目は、直前の内容もすぐ忘れてしまうほどの重篤な記銘力障害と過去5～6年の逆行性健忘を認めた。髄液所見は細胞数43/mm³ (単核球数42・多形核球数³⁾)と改善していた。

第9病日の脳波(発作間欠期)では、鋭波が両側前頭葉を中心に全般性(左側優位)に出現し、加えて広汎性徐波を認めた。痙攣のコントロールは難渋し、ミダゾラムを中止し、フェニトイン(300 mg/日)の単独投与のみになると痙攣重積が出現したが、バルプロ酸ナトリウム(1,000 mg/日)とゾニサミド(300 mg/日)の内服に変更後、ミダゾラムは漸減可能となり、第35日目に中止した。記憶障害は、徐々に改善し、1カ月目には日常生活では支障をきたさなくなった。第46病日に施行した神経心理学的検査では、RCPM(Raven's colored progressive matrices)は32/36と良好、WMS-R(Wechsler memory scale-revised)は、一般的記憶85(言語性82, 視覚性101), 遅延再生92であった。第59日目に退院し、その後職場復帰した。退院半年後に怠薬のために、一度の痙攣発作が出現したが、それ以外は発作はない。半年後のWMS-Rは、一般的記憶94(言語性90, 視覚性109), 遅延再生102と良好であった。

入院第1日目の血清・髄液の抗GluR ϵ 2, δ 2抗体を、既存の方法²⁾を用いて遺伝子組み換えによりNIH3T3細胞内に合成させ、そのホモジェネートを抗原として抗体を定性的に判定した結果、血清・髄液で陽性であったが、発症から半年後では、髄液は陰性であったが、血清ではIgMクラスの抗GluR ϵ 2抗体以外の自己抗体は陽性のままであった(Fig. 2)。なお、血清抗カリウムチャンネル抗体(VGKC抗体)(鹿児島大学神経内科 有村公良先生依頼)は、陰性であった。

II. 考 察

本例は、臨床症状、経過、MRI画像所見から、楠原ら¹⁾の提唱した非ヘルペス性脳炎(ALE)の範疇に該当すると考えられた。

本例は、急性期の抗GluR ϵ 2および δ 2 IgM型自己抗体が髄液、血清とも陽性であった。近年、抗GluR抗体は、

急性脳炎をはじめとした炎症性疾患や痙攣性疾患で存在することが報告されている。

高橋ら⁷⁾は、抗GluR ϵ 2抗体の出現機序として、脳神経細胞などの障害で2次的に形成される場合と、なんらかの感染などに対する抗体がGluR ϵ 2にも交差反応する場合を想定している。ALEの原因は、今まで明らかでなかったが、根本ら⁸⁾がMRI所見が明瞭でない非ヘルペス性辺縁系脳炎(彼らは、これをnon-herpetic non-paraneoplastic acute reversible limbic encephalitis (MRI negative) (NHNP-ARLE(N)と称している)の患者の血清・髄液において、抗GluR ϵ 2抗体が陽性であることを報告しており、彼らはこのことから、その病態には自己免疫的機序が関与していると推察している。

また、抗GluR δ 2抗体は、opsoclonus-myoclonus症候群で高率に陽性を示すことが報告されている⁹⁾が、亀井⁴⁾は、MRIで病変が明らかでない若年女性に好発する非ヘルペス性急性脳炎例において、7例中5例に δ 2抗体を検出し、また7例中6例に抗GluR ϵ 2を検出したと報告している。

一方、林ら³⁾はMRI画像で側頭葉内側部に病変を認めるALEの病変においても、抗GluR ϵ 2および δ 2型自己抗体を認めたことを初めて報告している。

これらの知見から、根本ら⁸⁾は抗GluR ϵ 2抗体陽性の非ヘルペス性急性脳炎を、その発症機序において自己抗体が介在すると考え、画像所見の有無にかかわらず、自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎(AMED-ARLE)ととらえることを提唱している。

Tableに抗GluR抗体陽性の非ヘルペス性辺縁系脳炎の既報告例を示す。臨床症状は、いずれも発熱、意識障害、痙攣重積を呈しており、後遺症として記憶障害を呈することが多い。抗GluR抗体の経過に伴う推移であるが、本例は、髄液中の抗GluR抗体は、経過とともに陰性になった。

根本ら⁸⁾の検討、林ら³⁾の例でも、病状の経過とともに髄液中のIgMクラスの抗GluR ϵ 2抗体が消失したことを報告している。髄液中の抗GluR抗体は、血中から移行したのではなく、髄液内で産生していると考えられている²⁾。特に限局性脳炎では、急性期から回復期にかけて出現することから、発病に関与している可能性が考えられており^{6,10)}、本例の髄液中の抗体の推移はその説を支持するものと考えられる。

なお、本例の血清中のIgMクラスの抗GluR ϵ 2抗体は半年後も陽性であった。Tableに示したように、林らの症例も同様の結果を呈しており、Takahashi⁹⁾も、血清中の抗GluR ϵ 2抗体は、症状が改善してからも持続すること

Table The clinical features of patients with non-herpetic acute limbic encephalitis with autoantibodies for ionotropic glutamate receptor $\epsilon 2$ and $\delta 2$.

author(year)	Nemoto et al(2004)			Kamei(2004)	Hayashi et al(2005)	Our case
	case1	case2	case3	7cases		
age/sex	26 y.o./female	49y.o./male	22y.o./female	18~37 y.o./all female	45y.o./female	32y.o./male
clinical symptoms	headache, halcination	headache, fever	halucination	psychiatric symptom	fever	fever
status epilepticus	+	+	nm	consciousness disturbance	consciousness disturbance	consciousness disturbance
MRI	mild high intensity in mesial temporal lobe	mild swelling of mesial temporal lobe	nm	normal	high intensity in mesial temporal lobe	mild high intensity in mesial temporal lobe
Steroid	nm	nm	nm	2 of 11 patients	done	done
prognosis (memory disorder)	nm	nm	nm	memory disorder	memory disorder disorientation	good
抗 Glu-R 抗体($\epsilon 2$) ($\delta 2$)	positive	positive	positive	positive in 6 patients positive in 5 patients	positive positive	positive positive

[Abbreviation] nm: not mentioned, y.o.: years old

があることを報告している。その理由として、natural autoantibody¹¹⁾と呼ばれる潜在的に存在する自己抗体産生クローンが、中枢神経系障害で末梢に流出した GluR 抗原で感作され、血清中で抗体産生を続けている可能性が考えられる。また、高橋ら¹⁰⁾は、血清中の抗体の陽性が持続しても、予後との関連はないと報告しており、その所見は、natural autoantibody は有害でないという見解に合致すると考えられる¹¹⁾。

本例は、急性期の早期からのステロイドパルスと2週間にわたる大量ステロイド投与が奏効し、後遺症としてしばしば問題になる健忘症状も短期間で回復し、その後の経過も良好であった。非ヘルペス脳炎例でのステロイドパルス療法(1g/日, 3日間)の有用性に関しては、山本が検討しており、5例中4例で有効、1例で有効の可能性ありと報告している¹²⁾。しかしながら、彼らの症例では抗 GluR 抗体の有無の記載はなく、また、記憶力障害の程度やその回復程度についても記載がない。抗 GluR 抗体が陽性例では (Table)、林ら³⁾は、意識障害が出現して1週間以上を経てから、ステロイドパルス療法を施行した結果、意識障害と痙攣重積は改善した症例を報告している。しかし、ステロイドパルス療法に続いて数日しかステロイドを使用していないためか、しばらくして痙攣が再び重積した。

林らの症例では、2回目のステロイドパルス療法も有効であったが、記憶障害が遷延化している。亀井⁴⁾も、従来のパルス療法を含むステロイド療法では明らかな効果が判明せず、遷延経過を呈していることを指摘している。上述したように、非ヘルペス性辺縁系脳炎の中には、抗

GluR 抗体をはじめとした AMED-ARLE が含まれることが明らかになったが、AMED-ARLE の治療法はまだ確立していない¹³⁾。自己抗体が介在するという免疫学的病態機序をふまえると、ステロイドの大量投与は、早期から望まれ、その重篤度や遷延経過に従い、パルス療法だけにとどまらず、大量を継続投与するという選択も必要と考える。また、免疫グロブリン (IVIG) 療法や血漿交換療法の併用も検討も必要と思われるが、まず、費用の点を考慮すると、ステロイド大量持続投与が実際の医療現場では施行しやすいと思われることから、今後の検討が望まれる。

近年、非ヘルペス性辺縁系脳炎の自己抗体として、抗 VGKC 抗体の関与も報告されている^{14,15)}が、本例は血清抗 VGKC 抗体は陰性であった。これらの例は、亜急性の経過で、本例とは異なった経過をとっており、また、抗 GluR 抗体の有無についての記載はない。一方、抗 GluR 抗体陽性であった非ヘルペス性辺縁系脳炎の既報告例では、抗 VGKC 抗体の有無に関する記載はない。抗 GluR 抗体陽性例と抗 VGKC 抗体陽性例との合併や相互の関連については、今後の症例の蓄積がまたれる。

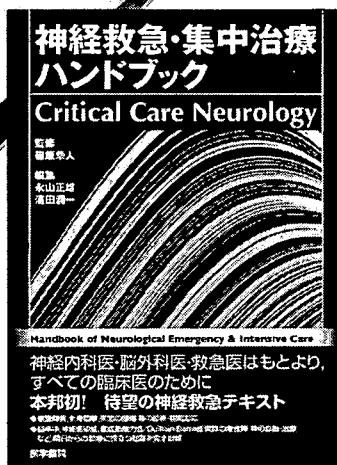
謝辞

抗 VGKC 抗体を測定していただきました鹿児島大学神経内科 有村公良先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 楠原智彦, 庄司紘史, 加地正英, 綾部光芳, 日野英忠: 非ヘルペス性急性性辺縁系脳炎の存在について. 臨床神経 34:

- 1083-1088, 1994
- 2) Takahashi Y, Mori H, Mishima M, Watanabe M, Kondo N, et al: Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partial continua. *Neurology* 61: 891-896, 2003
 - 3) 林 祐一, 松山善次郎, 高橋幸利, 脇田賢治, 犬塚 貫, 他: 抗グルタミン酸受容体 $\epsilon 2$, $\delta 2$ 抗体をみとめた非ヘルペス性脳炎の1例. *臨床神経* 45: 657-662, 2005
 - 4) 亀井 聡: 若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎 (Acute juvenile female non-herpetic encephalitis; AJF-NHE). *神経進歩* 48: 827-836, 2004
 - 5) 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* 10: 44-46, 2005
 - 6) Takahashi Y: Infections as causative factors of epilepsy. *Future Neurology* 1: 291-302, 2006
 - 7) 高橋幸利, 溝口功一, 小尾智一, 山崎公也, 金 哲石, 他: 遺伝性脊髄小脳変性症におけるグルタミン酸受容体自己抗体. 脊髄小脳変性症におけるグルタミン酸受容体 $\delta 2$ に対する自己免疫の研究. 平成16年度~17年度文部科学省科学研究費補助金(基盤研究C2)研究成果報告書, 2006, pp33-40
 - 8) 根本英明, 田丸ひろみ, 木村暁夫, 高橋幸利, 湯浅龍彦: 抗 Glutamate Re2 抗体を認めた非ヘルペス性急性可逆性辺縁系脳炎の3例. *臨床神経* 44: 1124, 2004
 - 9) 高橋幸利, 西村成子, 坂口直美, 森 寿, 近藤直実, 他: オブソクローヌス・ミオクローヌス症候群における抗 GluR $\delta 2$ 自己抗体. *Neuroimmunology* 11: 78, 2003
 - 10) 高橋幸利, 高木佐知子, 西村成子, 角替央野: てんかんと抗 NMDA 抗体. *Clin Neurosci* 24: 219-221, 2006
 - 11) 山本一彦: キーワードで理解する免疫学イラストマップ. 羊土社, 東京, 2004, pp216
 - 12) 山本剛司: 非ヘルペス性辺縁系脳炎と考えられた5例—ステロイドの有用性について—. *神経内科* 59: 137-144, 2003
 - 13) 湯浅龍彦, 根本英明: 非ヘルペス性辺縁系脳炎—自己抗体が介在する急性可逆性辺縁系脳炎について—. *Clin Neurosci* 23: 75-78, 2005
 - 14) Thieben MJ, Lennon VA, Boeve BF, Lennon VA, Vernino S: Potentially reversible autoimmune limbic encephalitis with neuronal potassium channel antibody. *Neurology* 62: 1177-1182, 2004
 - 15) Vincent A, Buckley C, Schott JM, Baker I, Palace J: Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 127: 701-712, 2004



本邦初! 待望の神経救急テキスト

神経救急・集中治療 ハンドブック

Critical Care Neurology

監修 篠原幸人 国家公務員共済組合連合会立川病院院長
編集 永山正雄 横浜市立脳血管医療センター部長・神経内科
濱田潤一 北里大学講師・神経内科

多くの研修医・臨床医が苦手とする神経救急症候・疾患診療のエッセンスを、それぞれ第一線の専門家が教える。頭痛や意識障害など、頻度・重要度の高い症候の定義/診察ポイント/診断の進め方/対応とコンサルト、また脳卒中を初めとした、主要な神経救急疾患の定義/症候と所見/鑑別/治療/合併症と管理まで、プラクティカルに解説。

● A5 頁496 2006年 定価5,775円(本体5,500円+税5%) [ISBN978-4-260-00132-8]



医学書院

〒113-8719 東京都文京区本郷5-24-3 <http://www.igaku-shoin.co.jp>
【販売部】TEL 03-3817-5657 FAX 03-3815-7804 E-mail sd@igaku-shoin.co.jp
振替 00170-9-96693 消費税変更の場合、上記定価は税率の差額分変更になります。