

【サイトカイン・ケモカイン】

傍感染性の非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHLE) の髄液では、炎症性サイトカインであるIL-6と抗炎症性サイトカインであるIL-10が上昇し、炎症の存在が示唆されるが、単純ヘルペス脳炎(HSE)で上昇するIFN- γ が正常であり、炎症の原因はウィルスが主役ではないことが分かった。一方、HHV6感染の証明できたHHV-6脳炎・脳症の髄液では、HHV-6 DNAの検出頻度・量は少なく、IL-8、IL-6が高値を示し、局所での炎症性サイトカインが病態に重要な役割を演じていることが推測された。よってウィルス感染が契機となるNHLEであっても中枢神経系ではウィルスよりサイトカインなどが病態の主役を務めている可能性があるものと思われる。

また、NHLEの抗GluR抗体陽性群と陰性群との比較では、全てのケモカイン、サイトカインで陰性群に比し陽性群で高くなる傾向が認められ、自己免疫が介在する脳炎・脳症ではサイトカインのみならずケモカインの関与も考えられ、今後多数例での検討を必要とすると考えている。

【傍腫瘍性神経症候群】

免疫寛容に重要な働きをするCD4⁺CD25^{high}制御性T細胞 (Treg) は、傍腫瘍性神経症候群

(PNS) では癌のみで神経症状なしのコントロール担癌患者群に比べ複数の機能遺伝子で発現の低下が認められ、免疫制御系の低下により腫瘍、神経を標的とした活発な免疫反応がおきている可能性が推測された。Hu-PNS (脳炎症状主体) で血管新生や大脳皮質形成に関与しているFGF basicが上昇していて、脳炎急性期の病態あるいは回復過程の機構に関与している可能性があると考えられた。今後さらに検討し、傍腫瘍性の脳炎発病機構を解明していきたい。

【NMDA型GluR複合体抗体、新たな脳炎関連自己抗原・抗体の検索】

NMDA型GluR複合体抗体の検出システムの構築のために、Caを透過しない変異を組み込んだGluRz1N/R-EGFP + GluRe2N/R複合体を発現する培養細胞系を構築中である。この細胞形が完成するとDalmauと同じ方法の抗体測定が可能となる。ヒト脳由来cDNAを組み込んだT7ファージライブラリーを用いて、T7 phage biopanningを行い、NOLC1 (Nucleolar and coiled-body phosphoprotein 1) が脳炎患者血清と反応する抗原のひとつとなっていることが分かった。今後さらに新たな自己抗体がないか、検索していく予定である。

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

★急性脳炎・脳症は軽微な感染症に合併して起こる脳の病気で、痙攣・意識障害など重篤な急性期症状と、てんかん・知的障害・記憶障害などの永続的な後遺症が起こる重篤な疾患です。以前は、脳炎はすべてウィルスなどの病原体が脳の中に直接侵入して起こるとされてきましたが、ウィルスが免疫を介して間接的に脳に障害をもたらす病態が考えられるようになってきました。
★我が国の研究で、急性辺縁系脳炎・脳症の病態には、グルタミン酸受容体 (GluR) などに対する自己抗体・サイトカインなどが関与する自己免疫介在脳炎・脳症が存在することが明らかとなりました。急性脳炎・脳症の新たな治療法に結びつくものと期待されます。

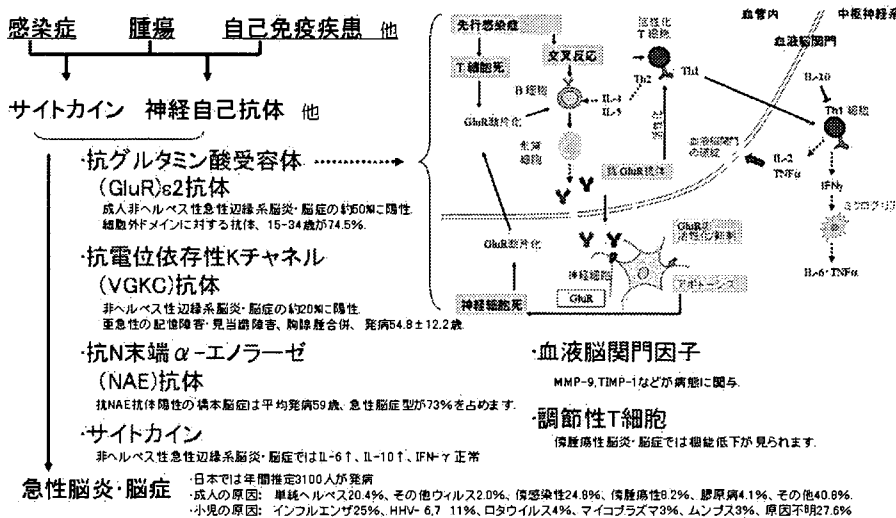


図6. 研究班の成果

E. 結論

我々の研究班の3年間の検討で、抗GluR ϵ 2抗体は成人非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症（NHLE）の約50%に陽性で、抗VGKC抗体は非ヘルペス性辺縁系脳炎・脳症の約20%に陽性で、NHLEの16.5%が抗NAE抗体陽性の橋本脳症であることが分った（図6）。よって、急性脳炎・脳症の中には、かなりの頻度で抗GluR ϵ 2抗体、抗VGKC抗体、抗NAE抗体などの抗神経抗体が陽性の脳炎・脳症が存在することが判明した。これらの自己抗体が陽性となる急性脳炎・脳症は、ステロイド治療が有効である共通性を持ち、早期診断が望まれる。

急性辺縁系脳炎等の自己免疫介在性脳炎・脳症の診断治療を迅速に進め、病態研究を加速するために、「急性辺縁系脳炎等の自己免疫介在性脳炎・脳症」の診断スキームを作成した。このスキームはホームページに掲載され（<http://www.hosp.go.jp/~szec2/06/06-1-2.htm>）、幅広く臨床医がアクセスできるようにした。これまでの知見・文献などを整理してあり、急性脳炎・脳症で自己免疫機序の関与を早期に診断し、その病態を詳しく検討するためのスキームとなれば幸いである。

抗GluR ϵ 2抗体陽性の成人NHLEは15-34歳が74.

5%を占め、抗VGKC抗体陽性NHLEの平均発病年齢は55歳、抗NAE抗体陽性の橋本脳症の平均発病年齢は59歳と、自己抗体ごとに好発年齢帯があり、どのような機序によるのか今後の検討が必要であるが、年齢ごとに測定すべき自己抗体や検討すべき臨床症状・検査所見が決まってくる可能性がある。

抗GluR ϵ 2抗体は、動物実験で神経細胞にアポトーシスを起こし、認知機能や行動に影響を与えるとされている。今後、実際の脳炎患者由来の自己抗体の細胞生物学的役割の解明が待たれる。

急性脳炎・脳症では自己抗体以外のサイトカイン・血液脳関門関連因子などの役割の解明も重要である。今後自己免疫病態が分子生物学的観点等から解明されることで、新たな治療法が見つかる可能性が出てきた。

F. 研究発表

研究成果の刊行に関する一覧表を参照。

G. 知的財産権の出願・登録状況

2008年3月14日現在、該当なし。

資料 1

「急性辺縁系脳炎等の自己免疫介在性脳炎・脳症に関する多施設共同研究」実施計画書

I) 急性辺縁系脳炎症例登録基準概要 (亜急性の症例を含む)

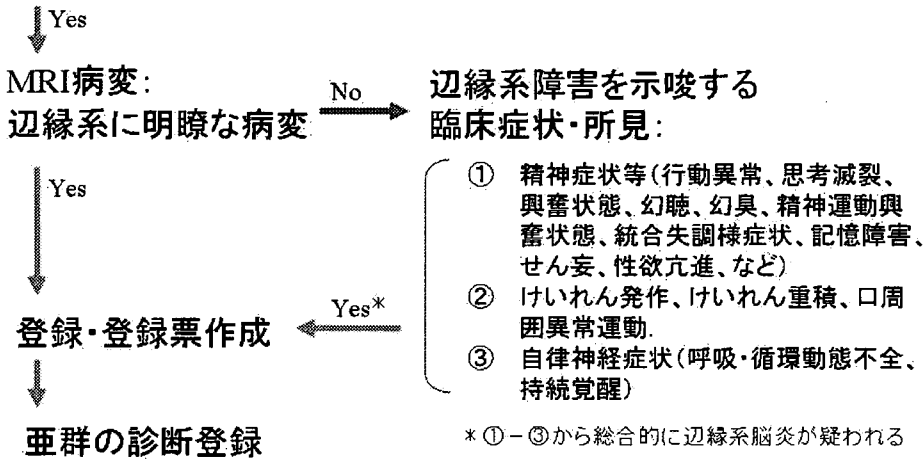
班員、研究協力者、およびその関連施設の症例を登録する。

(登録基準A)

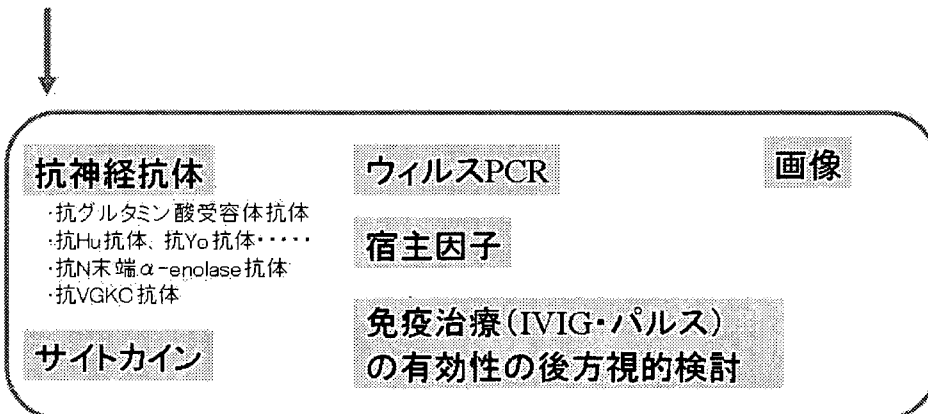
「急性辺縁系脳炎等の自己免疫介在性脳炎・脳症に関する多施設共同研究」

登録の対象は原則として16歳以上の内科領域患者とする。

急性(亜急性)脳炎・脳症である。



①ウイルス直接侵襲性(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



辺縁系脳炎診断基準 辺縁系脳炎早期治療マニュアル

急性辺縁系脳炎亜群の診断は、登録票のデータ等に基づき、以下の診断登録基準を参考に行う。

②-⑤が自己免疫介在性脳炎の可能性を有する。

II) ウィルス性辺縁系脳炎 (ア) の診断登録基準

<概念>

辺縁系脳炎登録基準に合致する症例であって、発症にウィルス直接感染の関与が証明されたものをウィルス性辺縁系脳炎とする。

<範囲>

単純ヘルペスウィルスの中枢神経感染が証明されたものをヘルペス性辺縁系脳炎、単純ヘルペスウィルス感染が証明されず、その他のウィルスの中枢神経感染が証明されたものを非ヘルペス性ウィルス性辺縁系脳炎とする。

<診断>

A) ヘルペス性辺縁系脳炎の特徴

1. 臨床

初発神経症状では「精神症状」>「意識障害」>「痙攣」が多い。

発熱・髄膜刺激症状・せん妄を含む意識障害・痙攣発作・幻覚・記憶障害などが中核症状である。

2. 検査

髄液ではリンパ球優位の細胞増加・蛋白増加・PCR法による抗原同定、血清髄液でのCF・EIA法による抗体価上昇が見られる。

3. 生物学的特徴

- 髄液中に単純ヘルペスウィルス DNA が検出される。
- 髄液中に単純ヘルペスウィルス抗原が検出される。
- 髄液中に単純ヘルペスウィルス抗体価の著明な上昇（血清／髄液<20）を認める。
- 経時的に採取した血清・髄液で単純ヘルペスウィルス抗体の4倍以上の増加を認める。

B) 非ヘルペス性ウィルス性辺縁系脳炎

1. 臨床

- VZV: HIV 感染者等で脳炎を起こす、髄液 PCR 陽性は 60% 以下
- CMV: HIV 感染者等の免疫能低下症例で脳炎を起こす、髄液 PCR 陽性は 95% 超.
- HHV-6: 突発性発疹症の原因ウィルスで、成人に潜伏感染.
- エンテロウィルス: 広汎性脳病変あるいは限局性脳病変.

2. 生物学的特徴

髄液中に単純ヘルペスウィルス 1・2 以外のウィルス遺伝子が検出された場合、あるいはウィルスが分離された場合を非ヘルペス性ウィルス性辺縁系脳炎とする。

<必要な検査>

A) PCR 法実施施設

ヘルペスウイルス科の検出は、藤田保健衛生大学小児科（吉川哲史）において、エンテロウイルス属、パラミクソウイルス科、アデノウイルス属の検出は、福島県立医科大学小児科（細矢光亮）において行う。

B) 髄液検体の保存と輸送

ウイルス検出用の髄液検体(0.5ml必要)は、 -80°C の超低温槽に保存し、凍結融解を繰り返さない。出来る限り発症早期の検体を、0.5ml程度保存しておくことが望ましい。同時に採取した血清検体があれば、同様に保存する。

輸送には、厚手の発泡スチロールの箱に大量のドライアイスを含めて蓋をシールして、凍結のまま主任研究者のもとに送付する。

C) 結果報告

現在のところ、リアルタイムに結果を報告することは困難である。

従って、単純ヘルペスウイルスの診断については、従来通り各施設にて対応する。その他のウイルスについては、各年度末までにすべての結果を報告する。

III) 傍感染性辺縁系脳炎・脳症 (イ) の診断登録基準

<概念>

亜群のうち (ア) (ウ) (エ) などの既知の疾患カテゴリーに入らない疾患であって、MR 画像所見、あるいは、臨床症状から辺縁系脳炎が疑われる。

<範囲>

- A) 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (楠原・庄司: NHALE)、自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎 (根本・湯浅: AMED-ARLE)、若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎 (亀井: AJFNHE) の一部を含む。
- B) 髄液のウイルス培養陽性・PCR 陽性にてウイルスの直接 CNS への侵襲が証明された症例・傍腫瘍性機転がある場合は除く。
- C) 血清抗体価の有意な上昇や、臨床的に (既知の) 典型的な感染症の先行があり、この (ウイルス) 感染症に随伴または引き続いて起こった脳炎も含まれる。

<特徴>

- A) 臨床の特徴
 - 1. 比較的若年 (女性 > 男性) を冒す (但し、年齢基準は設けない)。
 - 2. 感冒様症状などの前駆症状が見られることが多い。
 - 3. 急性・亜急性に発症する脳炎、脳症である。
 - 4. 辺縁系症状 (フローチャートの辺縁系障害を示唆する臨床症状・所見を参照) を有する。
- (ア) 検査の特徴
 - 1. 髄液の軽度の異常 (細胞数と髄液蛋白軽度上昇)
 - 2. MRI の異常 (辺縁系に異常所見を認めることがある)
- (イ) 生物学的な特徴
 - 抗GluRe2抗体が証明されることがある。

<必要な検査>

- A) 血清・髄液中のグルタミン酸受容体 (GluRe2・GluRδ2) に対する自己抗体の測定 (血清・髄液各 2 ml)。
- B) 血液・髄液中のサイトカインなどを測定。
- C) 抗 VGKC 抗体 (血清 1ml)

IV. 傍腫瘍性辺縁系脳炎・脳症 (ウ) の診断登録基準

<概念>

担癌患者に生じる急性・亜急性脳炎・脳症であるが、神経症状発症時には悪性腫瘍が見つからない場合も多い。

<範囲>

担癌者において、腫瘍の直接浸潤・治療の副作用・栄養障害・感染などの明らかな原因がなく、免疫学的機序で精神症状・痙攣・意識障害などを呈するもので、肺小細胞癌・精巣癌などに伴うことが多い。

<診断>

A) 臨床の特徴

本症の症状は基本的には辺縁系病変による共通の症状（けいれん、記憶力低下、混乱、性格変化、幻覚、うつ状態など）であるが、症状の完成に至るまでの期間が数日から12週程度と亜急性進行性の経過をたどること、辺縁系以外の病変に由来する多彩な症候を合併する可能性が高いこと、などの特徴を有する。

1. 壮年期の男女（男性は testicular cancer に伴い若年発症がある）
2. 数日から12週程度の経過で症状が急性～亜急性に進行する
3. 大脳辺縁系の症候（けいれん、意識障害、精神症状など）を主軸とし、小脳失調・四肢感覚障害・筋力低下など他の症候を合併することがある
4. 過去5年以内に悪性腫瘍の既往・存在がある（現在検出できないが今後5年以内に出現する可能性があるため、腫瘍がない場合も排除できない）
5. 悪性腫瘍の治療に関連した神経症状の改善あるいは進行停止がある

B) 検査の特徴

- ア) 髄液に炎症性変化を認める
- イ) MRI で辺縁系などの異常を認めることが多い（一過性の場合もある）。

C) 抗体の証明

- ア) 本症に特異的な抗体（Yo/Hu/Ri/Ma-2/CRMP-5/VGKC/amphiphysin）を検出する
- イ) 本症で出現したと報告された、上記以外の抗体に一致する特徴を有する抗体を検出する

<必要な検査>

- A) 抗 Yo抗体
- B) 抗 Hu抗体
- C) 抗 Ri 抗体
- D) 抗 CV2(CRMP-5)抗体
- E) 抗 Ma-2抗体

F) 抗 amphiphysin抗体

コメント1 : Paraneoplastic neurological syndromeで既報の抗体で、血清2-3mlを凍結して送っていただいております。
抗Yo・Hu・Ri・CRMP-5・Ma-2抗体は、これらの抗体の共通認識構造を含むリコンビナント蛋白を抗原としたELISAでの特異的反応を見えています。その他は神経組織を抗原とした免疫組織化学およびウェスタンブロットでの染色パターンから判断しています。

V. その他・分類不能の特徴を有する症例 (オ) の診断登録基準

<概念>

急性～亜急性に脳炎症状を呈し、臨床的あるいは神経画像的に辺縁系脳炎と考えられる症例であるが、ア) ウィルス直接感染、イ) 傍感染性の免疫学的機序、ウ) 傍腫瘍性の機序、エ) 膠原病合併による機序が否定される症例、あるいは登録の時点では分類ができていない症例。

<範囲>

重症薬疹のひとつであるHypersensitivity syndromeに伴う辺縁系脳炎、骨髄移植合併辺縁系脳炎などが挙げられる。

VI. 急性辺縁系脳炎症例登録票作成

A) 登録方法

1. 登録票は症例登録施設で連結可能匿名化して患者番号を振る。
2. 患者番号のつけ方：H17-T-施設番号-患者番号-データ登録順番号とする。（例：H17 高橋-01-001-01）
3. 施設番号は研究組織表の順とする。（静岡＝01、富山＝02、国府台＝03、岡山＝04、岐阜＝05、群馬＝06、徳島＝07、大分＝08、福井＝09、久留米＝10、新潟＝11、鳥取＝12、山口＝13、福島＝14、日大＝15、藤田＝16、大阪＝17）
4. 研究組織以外の施設は、施設番号の変わりに施設略号を入れる。（例：H17 高橋-関東大神内-001-01）
5. 患者番号は、病院の ID を用いないで、001 から始める。各施設で台帳を作り管理する。
6. 登録順は、最初の発症時報告が 01、同じ症例の経過・予後等を含めて報告するときには、02・03・・・と振る。（例：H17-T-01-001-02）
7. H18 年度から前向きに登録する。
8. 過去の症例も別テーブルで可能な範囲で登録する。

B) 登録票

1. 登録票を次のページに示す。（エクセルファイルで添付します）

C) 登録票の送付

1. 患者発生時（入院の比較的早期）に、分かる範囲でエクセルファイルに記入し、入院時サマリー（あるいは添付の症例概要）とともに静岡へメール等で送付する。
2. 発症 1 月目・退院時（サマリー・経過図を含む）・退院 6 ヶ月後・退院 1 年後などに予後を含めて登録票を記入し、送付する。

登録調査票

記入例

患者番号：施設番号-患者番号-データ登録順 番号	H17-T-01-001-01
施設名	静岡てんかん・神経医療センター
症例のタイプ	
性	男
急性脳炎脳症発症年齢（歳）	0.6
現在の年齢（歳）	2.5
亜群の診断(ア-オ)	
急性脳炎脳症の原因	

感染症：	インフルエンザ
予防接種：	
その他：	
腫瘍の有無（現在/既往）	
原発巣/組織型	

発症日
入院日
退院日

前駆症状	感冒
前駆症状から神経症状発現までの日数	3日
初発神経症状	幻聴
前駆症状から意識障害出現までの日数	5
発病様式（広汎性脳炎型・限局性脳炎型）の 区別	限局性脳炎
発病時辺縁系症状・所見	あり：せん妄
急性期入院期間（日数）	50

臨床症状（急性期）

①精神症状等（行動異常、思考減裂、興奮状態、幻聴、幻臭、精神運動興奮状態、統合失調症状、髄膜刺激症状、せん妄、性欲亢進、など）	3病日から幻聴
②記憶障害	4-8病日
③けいれん発作（複雑部分発作含む）	4-9病日
④急性期けいれん重積期間	10日間
⑤自律神経症状（呼吸・循環動態不全、持続覚醒=不眠）	7-8病日
⑥見当識障害（場所・時間が分からない）	3病日からあり
⑦感情障害（急に泣き出すなど）	4病日
⑧ふらつき・めまい	5病日
⑨構音障害（呂律が回らないなど）	6病日

急性期治療

人工呼吸器	10-20病日
抗ウイルス剤	アシクロビル：5-6病日

ガンマグロブリン通常	-
ガンマグロブリン大量療法	3-6 病日
プレドニン治療	-
デキサメサゾン治療	-
ステロイドパルス治療	8-10 病日
P B大量療法 (非経静脈)	16 病日
ミダゾラム持続療法	5 - 60 病日
チオペンタールN a 持続療法 (ラボナール)	-
ペントバルビタール持続療法 (ネンブタール)	-
プロポフォール	-
その他の治療	血漿交換
腫瘍の治療	抗がん剤・手術・ほか
腫瘍の治療による神経症状の経過	増悪・症状軽快・進行停止など
予後報告	
Barthel の評価表スコア合計 (20 点満点)	15
てんかん発作の評価表スコア	2
精神症状の評価表スコア	2
知的障害の評価表スコア	1
記憶障害の評価表スコア	1
運動障害の評価表スコア	1
検査(ウイルス関連)	
ウイルス PCR	髄液 HSV+
有意なウイルス抗体価変動	HSV1
画像検査	
diffusion 画像変化	10 病日出現
FLAIR 画像変化	12 病日出現
自己抗体	
髄液G l u R ε 2 抗体 I g M	1 1 病日+、30 病日-
髄液G l u R ε 2 抗体 I g G	1 1 病日+、30 病日+
血清G l u R ε 2 抗体 I g M	未検査
血清G l u R ε 2 抗体 I g G	未検査
髄液G l u R δ 2 抗体 I g M	未検査
髄液G l u R δ 2 抗体 I g G	未検査
血清G l u R δ 2 抗体 I g M	未検査
血清G l u R δ 2 抗体 I g G	未検査
傍腫瘍症候群	
Yo 抗体	
Hu 抗体	
Ri 抗体	
Ma-2 抗体	
CRMP-5 抗体	
VGKC 抗体	
amphiphysin 抗体	
サイトカイン	
IL-6	
IFN γ	

資料 2

厚生労働科学研究費補助金こころの健康科学研究事業

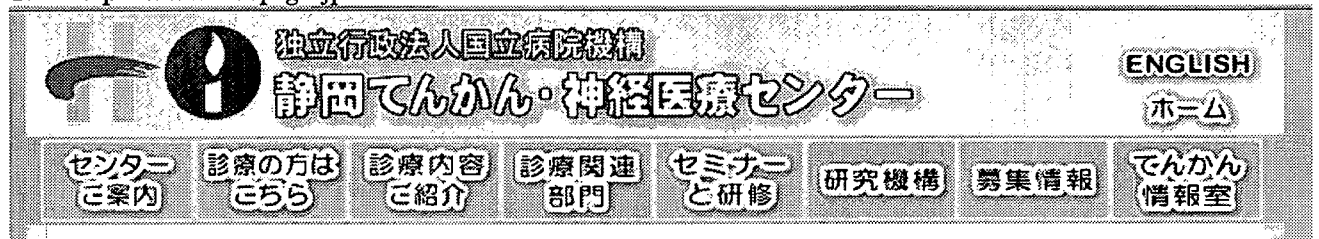
急性脳炎のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明から新たな治療法確立に向けた研究

(H17-こころ一般-017) (2005-2007)

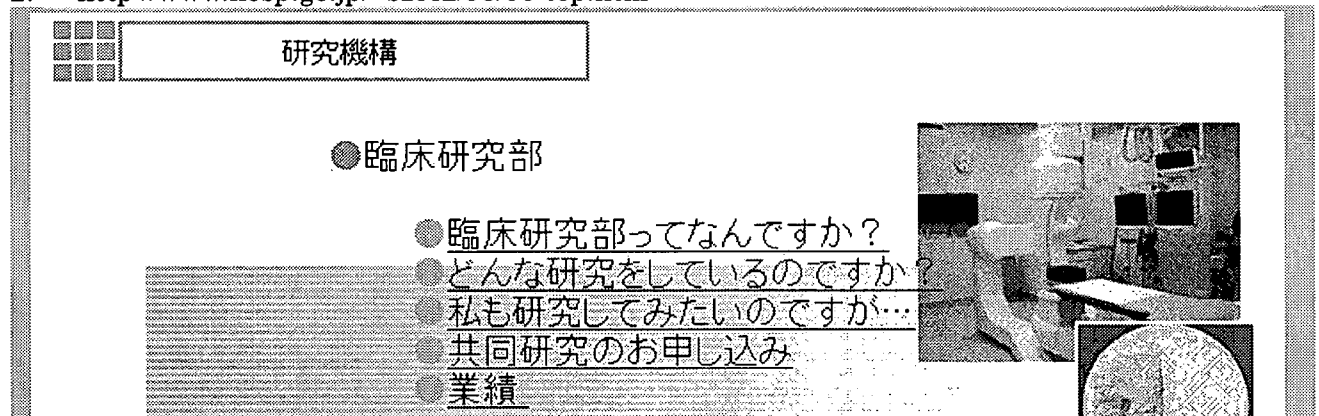
「急性辺縁系脳炎等の自己免疫介在性脳炎・脳症」 の診断スキーム

ホームページアクセスの方法 (1⇒2⇒3⇒4)

1. <http://www.hosp.go.jp/~szec2/>



2. <http://www.hosp.go.jp/~szec2/06/06-top.htm>



3. <http://www.hosp.go.jp/~szec2/06/06-1-2.htm>

14. [筋萎縮性側索硬化症の疫学調査](#)

15. [急性辺縁系脳炎等の自己免疫介在性脳炎・脳症に関する多施設共同研究](#)

4. <http://www.hosp.go.jp/~szec2/06/06-1-2-15.pdf>

厚生労働科学研究費補助金こころの健康科学研究事業

急性脳炎のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明から新たな治療法確立に向けた研究

(H17-こころ一般-017) (2005-2007)

「急性辺縁系脳炎等の自己免疫介在性脳炎・脳症」 の診断スキーム

(詳細は 25-28 ページ)

「急性辺縁系脳炎等の自己免疫介在性脳炎・脳症」 の診断スキーム

1. はじめに

我々の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班 (H17-こころ-一般-017) (以下、当研究班) では、急性に脳炎症状を呈する急性脳炎・脳症を病態から分類すると、①ウイルス直接侵襲 (1 次性) 脳炎、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・分類不能があると考えている。当研究班の調査によると、日本の成人の急性脳炎・脳症罹患率は、19.0/100 万人年 (年間 2114 例) と推計され、単純ヘルペス性 20.4%，傍感染性 24.8%，傍腫瘍性 8.2%，膠原病性 4.1%，ウイルス性 (単純ヘルペス以外) 2.0% で、その他・分類不能 40.8% であった。

2. 目的

ウイルス直接侵襲による 1 次性脳炎 (①) 以外の症例は、急性脳炎・脳症の過半数を占めると推定されるが、その正確な病態の解明、鑑別診断法の確立、病態に基づいた治療法の開発が、急性脳炎・脳症の予後向上のために不可欠である。

当研究班では、2006 年 8 月より多施設共同研究を開始し、傍感染性脳炎・脳症 (②)、傍腫瘍性脳炎・脳症 (③)、全身性膠原病合併脳炎・脳症 (④)、その他・分類不能 (⑤) に分類した脳炎の病態の中で、自己免疫関連因子 (自己抗体・サイトカイン・T 細胞など)・BBB 機能関連因子・血管透過性関連因子などが何らかの役割を担っているのではないかと推測し、検討している。

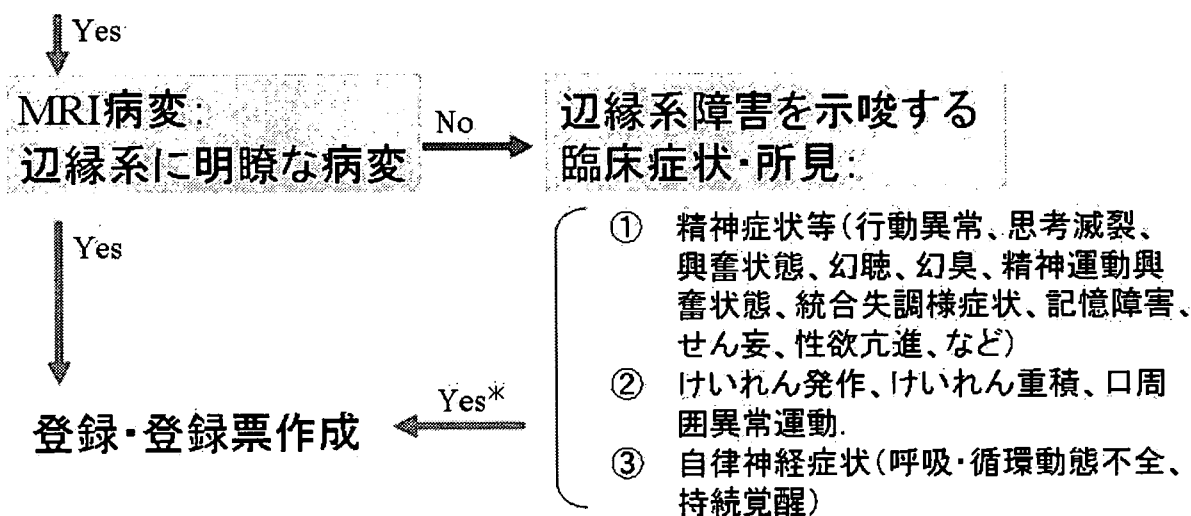
この診断スキームでは、自己免疫介在性脳炎・脳症の正確な診断法、より良い治療法を早期に確立するために、現時点で必要かつ可能と思われる検査について記す。

3. 急性辺縁系脳炎症例等の登録基準概要

登録の対象は原則として 16 歳以上の内科領域患者とする。班員、研究協力者、およびその関連施設の症例を、以下に示す基準で登録する (亜急性の症例を含む)。

病態分類の、①ウイルス直接侵襲 (1 次性) 脳炎、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・分類不能については、各診断登録基準を参考に分類する。

急性(亜急性)脳炎・脳症である。

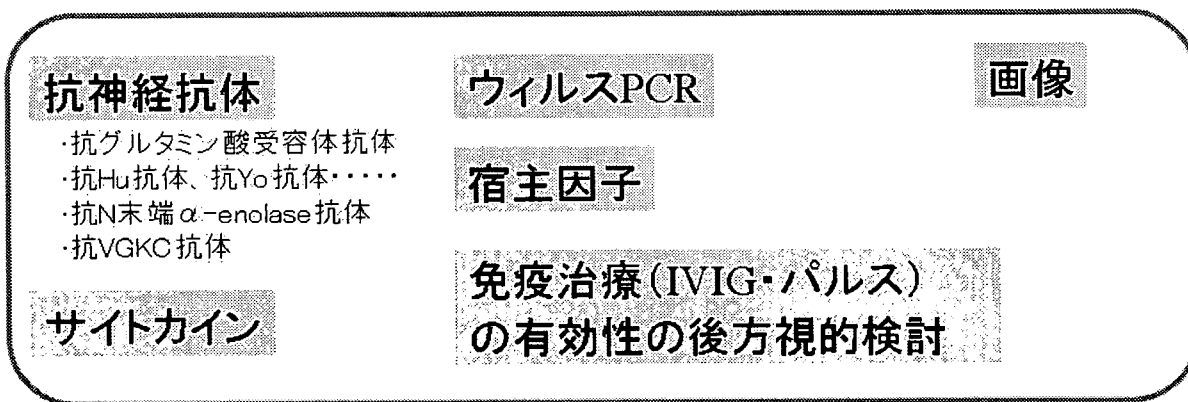


この基準に該当し、登録可能な症例では、亜群の診断を臨床的に行い、当研究班に連絡をする。連絡先は主任研究者（別紙1）とする。当研究班の多施設共同研究の説明同意書を入手し、同意が得られた症例について、記載に従い必要な検体を臨床情報とともに送付する。

4. 自己免疫関係の検査

亜群の診断登録

①ウイルス直接侵襲性(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



血清・髄液中の抗 GluRe2 抗体・抗 GluRδ2 抗体を全例で測定する。抗 VGKC 抗体、抗 Yo 抗体、抗 Hu 抗体、抗 Ma-2 抗体、抗 amphiphysin 抗体、抗 NAE 抗体など種々の自己抗体は、当研究班で必要と判断された症例で、主として血清で測定する。サイトカイン測定、ウイルスゲノム因子解析、宿主因子の検討、血液脳関門などに関する分子病態研究も、必要症例で行う。

5. これまでの知見

- 抗 GluRe2 抗体は、急性期の急性非ヘルペス性辺縁系脳炎で血清・髄液中で高率に検出される。
- 抗 GluRe2 抗体陽性で、ステロイド有効の症例が報告されている。
- 傍腫瘍性辺縁系脳炎の症例などで、抗 Yo 抗体・抗 Hu 抗体・抗 NAE 抗体などの自己抗体

を検出している。

- 急性非ヘルペス性辺縁系脳炎で抗 VGKC 抗体の検出された症例の臨床特徴を明らかにした。
- 急性非ヘルペス性辺縁系脳炎の鑑別疾患のひとつである橋本脳症では、患者血清中の抗 NAE 抗体の測定が診断に有用であることを明らかにした。
- これらの抗体の生物学的影響メカニズムは不明であるが、限局性脳炎症例の抗 GluR ϵ 2 抗体のエピトープが細胞外ドメインを必ず含んでおり、抗 GluR ϵ 2 抗体が病態に関与しているものと想定している。
- 自己抗体以外でも、サイトカイン・調節性 T 細胞などの免疫因子、さらには血液脳関門因子などが脳炎病態に関与していることを明らかにした。
- 脳病理組織解析では、免疫の関与するミクログリアの浸潤を明らかにした。

6. 参考文献

<抗 GluR ϵ 2 抗体総説>

1. Takahashi Y., et al. Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. *Neurology* 2003; 61(7): 891-896. (測定方法など)
2. 根本英明、他、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.
3. Takahashi Y., Infections as causative factors of epilepsy, *Future Neurology*, 2006; 1, No. 3, : 291-302. (脳炎症例)
4. 高橋幸利、他、E グルタミン酸受容体と神経疾患、4. てんかんと抗 NMDA 受容体抗体、*Clinical Neuroscience*, 2006 ; 24(2): 219-221.
5. 高橋幸利、抗グルタミン酸受容体 ϵ 2 抗体と辺縁系脳炎、*Neuroinfection*, 2007: 12: 39-44.
6. Kimura A, et al., Autoantibodies against glutamate receptor ϵ 2 subunit detected in a subgroup of patients with reversible autoimmune limbic encephalitis, *Eur Neurol.* 2007; 58(3):152-158.
7. 高橋幸利、他、抗グルタミン酸受容体抗体と急性脳炎・脳症、*医学の歩み*、2007; 223 (4): 271-275.

<抗 VGKC 抗体総説>

1. Vincent A, et al., Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy responsive form of limbic encephalitis, *Brain* 127: 701-712, 2004.
2. 渡邊修、有村公良、抗 VGKC 抗体と非ヘルペス性辺縁系脳炎、*医学の歩み*、223: 281-285, 2007.

<抗 NAE 抗体総説>

1. Fujii A, et al., Autoantibodies against the amino terminal of alpha-enolase are a useful diagnostic marker of Hashimoto's encephalopathy. *J Neuroimmunology* 162: 130-136, 2005.
2. 米田誠、橋本脳症と抗 NAE 抗体、*医学の歩み*、223: 277-280, 2007.

<傍腫瘍症候群と辺縁系脳炎>

1. Gultekin SH, et al., Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients, *Brain*, 123: 1481 - 1494, 2000.
2. Dalmau J, Tu " zu " n E, et al., Paraneoplastic Anti-N-methyl-D-aspartate

Receptor Encephalitis Associated with Ovarian teratoma, Ann Neurol 61: 25-36, 2007.

3. 田中恵子、傍腫瘍性辺縁系脳炎、医学の歩み、223: 286-290, 2007.

<症例報告>

1. 林 祐一、他、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. (ステロイドパルス有効例)
2. Ito H, et al., A case of acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures, presenting autoantibody to glutamate receptor Glu $\epsilon 2$, Brain & Development, 2005; 27: 531-534. (ステロイドパルス有効例)
3. Mochizuki Y, et al., Acute limbic encephalitis: a new entity?, Neuroscience Letters, 2006; 394: 5-8. (剖検例)
4. 石田 博, 他、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.
5. Miyazaki M, et al., Encephalitis of unknown etiology with anti-GluR $\epsilon 2$ autoantibody, showing divergent neuroradiologic and clinical findings, Eur Neurol 2007; 57: 111-113.
6. Yoshino A, et al., Limbic encephalitis with autoantibodies against the glutamate receptor epsilon 2 mimicking temporal lobe epilepsy, Psychiatry and Clinical Neurosciences, 2007; 61: 335.
7. Saito Y, et al., Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures: case reports of this unusual post-encephalitic epilepsy, Brain & Development, 2007; 29: 147-156.

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
(H17-こころ一般-017) 連絡先 (検体送付前にメールでご連絡ください)

研究者名	研究者所属施設	Tel・Fax・E-mail
高橋幸利	独立行政法人国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター (臨床研究部)	054-245-5446 054-247-9781 takahashi-ped@umin.ac.jp

班員名簿

研究者名	所属
高橋幸利	国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター
森 寿	国立大学法人富山大学大学院医学薬学研究部 分子神経科学
湯浅龍彦	国立精神神経センター国府台病院、神経内科
森島恒雄	岡山大学大学院医歯学総合研究科病態機構学 小児医科学
犬塚 貴	岐阜大学大学院医学研究科 神経内科・老年学分野
岡本幸市	群馬大学医学部神経内科学講座
梶 龍兒	徳島大学医学部付属病院高次脳神経診療部
熊本俊秀	大分大学医学部脳・神経機能統御講座 (内科学第三)
栗山 勝	福井大学第2内科 (神経内科)
庄司紘史	国際医療福祉大学リハビリテーション学部
田中恵子	独立行政法人国立病院機構 西新潟中央病院 統括診療部・神経内科
中島健二	鳥取大学教授医学部附属脳幹性疾患研究施設脳神経内科部門
古川 漸	山口大学大学院医学系研究科 小児科学分野
細矢光亮	福島県立医科大学医学部小児科

II 分担研究課題報告

分担研究課題

鳥取県における急性辺縁系脳炎・脳症の疫学調査

分担研究者 中島 健二

鳥取大学医学部脳幹性疾患研究施設脳神経内科部門 教授

研究要旨

鳥取県における2001年から2005年の5年間の発症年齢16歳以上の成人に発症した急性脳炎の疫学調査を行い、急性辺縁系脳炎・脳症の疫学調査を行った。5年間に成人49例の急性脳炎の発症が報告され、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（男性24.7/100万人年・女性14.0/100万人年）であった。急性脳炎の内訳は、単純ヘルペス性10例（20.4%）で、傍感染性12例（24.8%）、傍腫瘍性4例（8.2%）、膠原病性2例（4.1%）、ウイルス性（単純ヘルペス以外）1例（2.0%）で、その他・分類不能20例（40.8%）であった。傍感染性辺縁系脳炎・脳症の12例（男性5例・女性7例）は鳥取県各地域より報告された。16歳以上成人における傍感染性辺縁系脳炎・脳症の罹患率は、全体で4.7/100万人年（男性4.1/100万人年・女性5.1/100万人年）であった。後ろ向き調査では、辺縁系脳炎・脳症亜群分類のための病因検索が十分にはなされていない症例があり、正確な罹患率を把握するには前向き調査が必要である。そこで、前向き調査の体制を整え疫学調査を開始した。平成19年1月から8月まで傍感染性辺縁系脳炎・脳症1例、全身性膠原病合併脳炎・脳症2例（橋本病1例、SLE1例）の3例の辺縁系脳炎・脳症症例が登録された。

研究協力者：和田健二（鳥取大学医学部脳幹性疾患研究施設脳神経内科部門・講師）、北山通朗（同・助教）、植村佑介（同・医員）

A. 研究目的

本邦における急性脳炎の疫学調査は少なく、特に、近年注目されている辺縁系脳炎・脳症を対象とした疫学調査はない。本研究班において辺縁系脳炎・脳症の前向き調査のための診断登録基準が作成された。我々は、同診断基準を用いて鳥取県における成人（16歳以上）の急性脳炎の罹患率を明らかにするため、2001年から2005年の5年間について後ろ向き疫学調査を行った。また、2007年から辺縁系脳炎・脳症の前向き疫学調査の体制を整え、逐次、登録した。

B. 研究方法

鳥取県内の基幹病院（11病院）神経内科に辺縁系脳炎・脳症の前向き調査のための診断登録基準を送付し、2001年から2005年の5年間に各辺縁系脳炎・脳症の基準を満たす発症年齢

（倫理面への配慮）

研究に際して、疫学的研究に関する倫理指針を遵守した。

C. 研究結果

1. 2001年から2005年の5年間における急性脳炎の後ろ向き疫学調査

1-1. 16歳以上成人における急性脳炎の罹患

率

2001年から2005年の5年間に49例の急性脳炎の成人例が報告された。男性30例で、女性は19例であった。急性脳炎の罹患率を表1に示す。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（男性24.7/100万人年・女性14.0/100万人年）であった。年代別では、男性は20から40歳代の若年層と70代の高齢者層の2峰性であるのに対して、女性は10から20歳代に多く、加齢に従い減少する1峰性であった。

表1. 16歳以上成人の急性脳炎の罹患率

(/100万人年)

	全体	男性	女性
16歳以上	19	24.7	14
16～19歳	13.4	0	27.7
20～29歳	29.6	29	30.2
30～39歳	22.6	34.1	11.3
40～49歳	23.2	20.7	25.7
50～59歳	11.1	22	0
60～69歳	10.9	5.9	15.3
70～79歳	26.8	56.7	5.1
80歳以上	10.5	17.6	7.4

(

1-2. 急性脳炎の内訳

急性脳炎の内訳は、単純ヘルペス性10例（20.4%）で、傍感染性12例（24.8%）、傍腫瘍性4例（8.2%）、膠原病性2例（4.1%）、ウイルス性（単純ヘルペス以外）1例（2.0%）で、その他・分類不能20例（40.8%）であった。

1-3. 鳥取県における傍感染性辺縁系脳炎・脳症

鳥取県において2001年から2005年の5年間に12例の傍感染性辺縁系脳炎・脳症の発症が報告された。男性5例で平均発症年齢は44.8歳で、女性7例で平均発症年齢は31.6歳で40歳未満の若年成人が多かった。16歳以上成人における傍感

染性辺縁系脳炎・脳症の罹患率（表2）は、全体で4.7/100万人年（男性4.1/100万人年・女性5.1/100万人年）であり、男性では30から50代までほぼ均等に発症しているのに対して、女性では20歳代が最も多かった。

表2. 1傍感染性辺縁系脳炎脳症の罹患率

(/100万人年)

	全体	男性	女性
16歳以上	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

2. 鳥取県における急性辺縁系脳炎・脳症の前向き疫学調査

後ろ向き調査では、辺縁系脳炎・脳症の亜型分類のための病因検索・検査が不十分な症例があり、辺縁系脳炎の病因別の分類が困難であった。そこで、2007年より辺縁系脳炎調査体制を構築し、前向き調査を開始した。平成19年1月から8月まで傍感染性辺縁系脳炎・脳症1例、全身性膠原病合併脳炎・脳症2例（橋本病1例、SLE1例）の3例の辺縁系脳炎・脳症症例が登録された。

D. 考察・結論

鳥取県における急性脳炎・脳症の疫学調査として2001年から2005年の5年間に於ける後ろ向き疫学調査を行った。16歳以上の成人の急性脳炎の罹患率：19.0人/100万人年（95%信頼区間：14.4～25.1）であり、傍感染性辺縁系脳炎は全体の24.8%であった。傍感染性辺縁系脳炎の罹患率：4.7/100万人年（95%信頼区間：2.4～7.6）であり、本邦全人口に標準化すると1年間に約550人の発症あると推計された。さらに、2007年からは前向き調査の体制を整え、逐次、

辺縁系脳炎・脳症症例を登録していった。今後、
辺縁系脳炎・脳症の罹患率を明らかにするため、
引き続き前向き調査を行う必要があると思わ
れた。

E. 研究発表

1. 論文発表

和田健二，中島健二、非ヘルペス性辺
縁系脳炎の疫学、医学のあゆみ、200
7； 223 295295－296.

2. 学会発表

和田健二，楠見公義，古和久典，中島
健二. 当科における非ヘルペス性急性
脳炎の予後因子の検討. 第11回日本神
経感染症学会学術集会，三重，平成18

年10月13日

植村佑介，和田健二，古和久典，中島
健二. 記憶障害のみを呈した非ヘルペ
ス性辺縁系脳炎の1例. 第12回日本神
経感染症学会学術集会，福岡，平成19
年10月13日

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし