

分担研究課題  
小児の急性脳炎・脳症の現状

分担研究者 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 教授

研究要旨

我が国における小児の急性脳炎・脳症の発症数は年間約1000例以上と推定され、決してまれな病気ではない。全国急性脳炎・脳症調査（一次）の中間結果を示す。アンケート回収率が約50%の段階で、2005年、2006年それぞれ500例を超える症例が報告された。最も多いのはインフルエンザ脳症であり、近年インフルエンザの流行規模が大きくないにもかかわらず、2005年及び2006年はそれぞれ110例を超える発症が見られている。次いで多いのがHHV-6による急性脳炎・脳症であり、インフルエンザ脳症の約40%の発症頻度であった。また、ロタウイルスによる急性脳症が年平均約20例と多いのも特徴的である。従来多かった単純ヘルペス脳炎は今回の報告では約10例と少なかった。この理由として急性脳炎・脳症の多くは確定診断前にアシクロビルが使用されることもしばしばあるため、PCR法による確定診断がなされないか、されても陰性に終わった可能性も否定できない。また、1980-90年代に多かった麻疹脳炎や風疹脳炎が激減していたのも大きな変化である。一方、診断法の進歩により、HHV-6脳症、ロタウイルス脳症、アデノウイルスや、マイコプラズマによる脳炎・脳症およびムンプス脳炎などが報告されるようになった。今後、2次調査により各病原体別の臨床像を明らかにする予定である。

A. 研究目的

我が国における、小児の急性脳炎・脳症の実際を先ず明らかにし、発症機序の解明や有効な診断・治療方法の確立を目指す。

B. 研究方法

小児科を標榜し入院施設のある病院2848施設に病因別の2005年、2006年急性脳炎・脳症調査表を送付した（1次調査）。現在、さらに詳細な2次調査を実施中。

（倫理面への配慮）今回の調査では、患者が特定できるような情報は収集しなかった。

C. 研究結果

現在まだ中間調査結果の段階であるが、1次調査として、全2848施設のうち、約50%の1339施設から回答があった。症例有りの施設は、354施設であり、2年間の症例数は1085症例に達した。この回答率50%、年間症例数約500例という結果から、本調査は、従来の、小児における年間1,000例の急性脳炎・脳症患者数（推定）とよく一致しており、信頼おける疫学調査となる可能性が高い。その概要を表1、図1、2に示した。インフルエンザ脳症は、110例以上、またHH

V-6脳症は、40-50例に上った。また、ロタウイルス脳症が多く報告されたのも興味深い。

今後さらに詳細な2次調査を進めていき、小児の急性脳炎・脳症の臨床像を明らかにしていきたい。

#### D. 考察

1. 病因では、①インフルエンザ、②HHV-6,7、③ロタウイルス、④マイコプラズマ、⑤ムンプスなどであり、約1/3が病因不明であった。

2. 罹患年齢では、HHV-6,7脳症では、0-1歳、インフルエンザ脳症では2-3歳、マイコプラズマでは年長児など各病因の罹患年齢層を反映していた。

3. HHV-6,7脳症では、有意に痙攣の頻度が高かった。

4. 予後は、致命率・後遺症を合わせて、ロタウイルス脳症の予後が悪かった。

5. 血液検査では、インフルエンザ脳症でAST・ALTなどの異常をしめす割合が高かった。ロタウイルス脳症ではBEの異常が特徴的であった。

6. CT,MR、SPECTなどの画像所見では、HHV-6,7脳症において、脳血流障害を示す頻度が高い傾向があった。

7. 各脳症において、「インフルエンザ脳症ガイドライン」に準じた治療が行われている現状が確認された。主治医のコメントでは有効との意見が多かった。

#### E. 結論

2005年および2006年における小児の急性脳炎・脳症の全国調査を実施し、合わせて1085例の報告があった(回収率47%)。ADEMを除くと473例(05)、477例(06)で、回収率から補正すると、以前からの推定患者数=約1,000例があらためて確認された。

#### F. 研究発表

(論文発表)

1. Okumura A, Kidokuro H, Itomi K, Maruyama K, Kubota T, Kondo Y, Itomi S, Uemura N, Natsume J, Watanabe K, Morishima T., Subacute encephalopathy: clinical features, laboratory data, neuroimaging, and outcomes, *Pediatr Neurol*, 2008; 38: 111-117.
2. Ichiyama T, Morishima T, Kajimoto M, Matsushige T, Matsubara T, Furukawa S. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 in influenza-associated encephalopathy. *Pediatr Infect Dis J*, 2007; 26: 542-544.
3. Fukumoto Y, Okumura A, Hayakawa F, Suzuki M, Kato T, Watanabe K, Morishima T. Serum levels of cytokines and EEG findings in children with influenza associated with mild neurological complications, *Brain Dev*, 2007; 29: 425-430.
4. Okumura A, Kidokuro H, Mizuguchi M, Kurahashi H, Hirabayashi Y, Morishima T, Watanabe K, The mildest form of acute necrotizing Encephalopathy associated with influenza A., *Neuropediatrics*, 2007; 37: 261-263

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

特に無し

表1.急性脳炎・脳症症例数一覧

( )内は疑い例

	2005	2006
インフルエンザ脳症	119(2)	119(4)
HHV-6,7脳症	57	46(1)
単種ヘルペス脳炎	9	9
エンテロウイルス脳炎・脳症	8	11
麻疹脳症	1	4
ムンプス脳炎	14	15
ロタウイルス脳症	18	23
風疹脳症	0	1
アデノウイルス脳炎・脳症	11	10
日本脳炎	0	1
VZV脳炎・脳症	3	3
マイコプラズマ脳炎・脳症	8	24(1)
亜急性硬化性全脳炎(SSPE)	4	4
急性散在性脳脊髄炎	62	60
病因不明の急性脳炎・脳症	154(2)	140(3)
代謝異常を基礎とする感染脳症	7	7

図1. インフルエンザ脳症

2005年症例数/2006年症例数

(人口10万人当たり(推定)人口100万人)

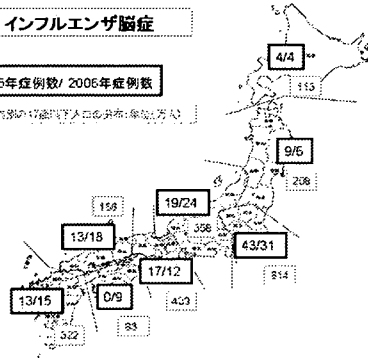
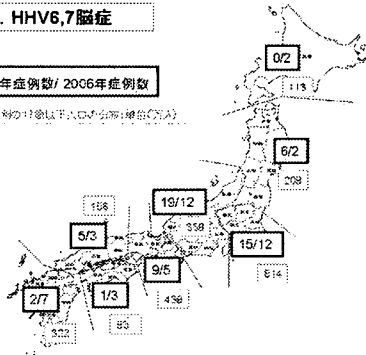


図2. HHV6,7脳症

2005年症例数/2006年症例数

(人口10万人当たり(推定)人口100万人)



分担研究課題

グルタミン酸受容体自己免疫の基礎的検討

分担研究者 森 寿

富山大学大学院医学薬学研究部 教授

研究要旨

本研究は、グルタミン酸受容体（GluR）に対する抗体が関わりと考えられる急性脳炎の分子的機序を明らかにするとともに、脳炎の自己抗体スクリーニング系の開発を目的として研究を進めた。特に自己抗体のスクリーニングのために組換え型GluR蛋白質の発現系の構築を行ない、またT7ファージディスプレイ法を用い、急性脳炎患者血清抗体に反応する自己抗原分子のスクリーニングを行い、新たな抗原分子を同定した。

A. 研究目的

急性脳炎の病理、病態の分子機構を明らかにすることは、新たな治療法の開発や後天的な精神・身体障害を軽減し、国民福祉に貢献する重要な課題である。我々は急性脳炎の発症機構について、グルタミン酸受容体(GluR)に焦点をあてた研究を進めている。GluRチャネルは、脳高次機能の基礎と考えられるシナプス可塑性、神経回路形成に深く関わる分子である。一方でGluRチャネルの異常な活性化は急性、慢性の脳疾患で観察される神経細胞死において中心的役割を果たしている。我々は、小児の慢性進行性持続性部分てんかん症例の血清及び髄液中にNMDA型GluR・2サブユニットに対する自己抗体を見出し、この疾患に関わる可能性を示唆した。本研究は、グルタミン酸受容体自己免疫の基礎的検討をすすめるために、1) GluRチャネルサブユニットに対する新たな自己抗体スクリーニング系の開発、ならびに 2) 急性脳炎患者血清抗体が認識している抗原分子を同定するためにヒト脳由来cDNAを発現する組換えT7ファージライブラリーを用いたスクリーニングと得られたクローンの解析を目的として研

究をすすめるものである。

B. 研究方法

1. NMDA型GluRサブユニットの細胞外領域に対する自己抗体が脳炎発症の基盤となっている可能性が考えられる。従って、NMDA型 GluR・1ならびにGluR・2サブユニットの細胞外領域をT7ファージキャプシド上あるいは大腸菌内で発現させ精製して血清スクリーニングのための抗原とした。
2. T7ファージキャプシド上に発現させたヒト脳cDNA由来融合蛋白を、脳炎患者血清を用いて網羅的にスクリーニングし抗原分子をスクリーニングした。まず、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、正常者血清抗体とは反応せず、脳炎患者血清抗体と特異的に反応するクローンの選択を行った。さらに、得られたcDNAクローン由来組換え蛋白質を用いてELISA法を確立した。

（倫理面への配慮）

本研究には遺伝子組換え実験が含まれるので、本学の組換えDNA実験安全委員会に研究申請を行い、第二種使用等拡散防止措置の確認を受け

て実施した。また、使用した急性脳炎患者血清ならびに正常者血清は、本学小児科との共同研究として本学倫理委員会に研究申請を行い、承認を受けた後に、インフォームドコンセントのもとに採取されたものを使用した。

### C. 研究成果

NMDA型GluRサブユニットの細胞外領域をT7ファージ上、ならびに大腸菌を用いて組換え蛋白質として発現させた。さらに、それぞれの領域に対する特異抗体との反応は検出できた。しかしながら、抗原の大量発現が難しくELISAを構築する量の組換え蛋白質の精製が困難であった。従って、機能的な構造を有するGluRの発現を、哺乳類培養細胞を用いて試みた。通常NMDA型GluRは細胞培養液中に存在するGluに結合して活性化しCa<sup>2+</sup>を透過し細胞死が誘導される。従って、Ca<sup>2+</sup>の透過が阻害され細胞死が引き起こされないようにGluRサブユニットの細胞膜内領域に変異を加えたサブユニット発現ベクターを構築した。今後、これらの変異GluRサブユニットを発現させた培養細胞を用いて、自己抗体のスクリーニングを進める予定である。

一方、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、正常者血清抗体と反応するクローンを除いた後に、脳炎患者血清抗体と特異的に反応するクローンの濃縮を進めた。その結果、新たに脳炎患者血清抗体に反応するクローンとしてNucleolar and coiled-body phosphoprotein 1 (NOLC1, NM\_004741)を同定した。このNOLC1DNA断片を大腸菌発現ベクターに挿入し、組換え蛋白質を発現精製し、ELISAプレートを作製した。患者群混合血清と健康者群混合血清を用いてELISAを実施した結果、患者群血清ではコントロールの $\alpha$ -galactosidase蛋白質に対する反応に比してNOLC1蛋白質に対し有意に高い反応を示した。さらに、患者個

人の血清を希釈し、ELISAを行なった結果、用いた15サンプルのうち1つで、1600倍希釈した血清を用いてもNOLC1蛋白質に対する強い反応が検出された。また、本研究期間中に神経機能とその病態の分子機構の解析のために、遺伝子組み換えマウスの解析も報告した。

### D. 考察

NMDA型GluRの自己抗体スクリーニング系の構築は、原核生物の発現系では困難である事が明らかとなった。従って、今後は細胞死が引き起こせない工夫をした変異型サブユニットを用いた検討を行う必要がある。一方、T7ファージライブラリーから脳炎患者血清抗体に反応するクローンとしてNOLC1タンパク質を同定した。患者サンプル中の1つがNOLC1に非常に高い反応性を示し、このサンプルはRasmussen型脳炎の患者由来であったが、同じ患者由来血清の異なる時点の採血血清では高値を示していなかった。従ってNOLC1に対する自己抗体の出現は、Rasmussen型脳炎の特定の状況や治療経過を反映したものである可能性が考えられた。今後、資料数を増やしてNOLC1抗体の存在を検討するとともに、今回のスクリーニングで得られたクローンの解析を進める必要があると考えられた。

### E. 結論

NMDA型GluRに対する抗体スクリーニング系として原核生物での発現系は、困難であったので、今後培養哺乳類細胞を用いた発現系の構築が必要である。一方、T7ファージ発現系を用いて、脳炎血清中に存在する抗体が認識する分子として、NOLC1を同定しELISAを構築した。今後、脳炎の病態とNOLC1抗体の機能的意義について検討する必要とさらに抗原同定を進める必要がある。

## F. 研究発表

1. NMDA receptors play important roles in acquisition and expression of the eyeblink conditioned response in glutamate receptor subunit  $\cdot 2$  mutant mice. Kato Y, Takatsuki K, Kawahara S, Fukunaga S, Mori H, Mishina M, Kirino Y. *Neuroscience*, 135 : 1017-1023, 2005.
2. Autoantibodies and cell-mediated autoimmunity to NMDA-type GluR  $\cdot 2$  in patients with Rasmussen's encephalitis and chronic progressive epilepsy partialis continua. Takahashi Y. Mori H. Mishina M. Watanabe M. Kondo N. Shimomura J. Kubota Y. Matsuda K. Fukushima K. Shiroma N. Akasaka N. Nishida H. Imamura A. Watanabe H. Sugiyama N. Ikezawa M. Fujiwara T. *Epilepsia*, 46 : 152-158, 2005.
3. Control of synaptic connection by glutamate receptor  $\cdot 2$  in the adult cerebellum. Takeuchi T. Miyazaki T. Watanabe M. Mori H. Sakimura K. Mishina M. *J. Neurosci.*, 25 : 2146-2156, 2005.
4. グルタミン酸受容体チャンネルの構造と機能 森寿 生化学 第77巻、p619-629, 2005 (総説)
5. Mouse brain deficient in neuronal PDGF receptor- $\beta$  develops normally but is vulnerable to injury. Ishii, Y., Oya, T., Lia

- nshun, Z., Gao, Z., Kawaguchi, M., Sabit, H., Matsushima, T., Tokunaga, A., Ishizawa, S., Hori, E., Nabeshima, Y., Sasaoka, T., Fujimori, T., Mori, H., & Sasahara, M. *J. Neurochem.* 98, 588-600 (2006)
6. Zhao Ying-Luan, 森寿、哺乳類中枢神経系におけるD-セリンの役割、神経研究の進歩、57巻、p725-730、2007年
  7. 高野志保, 森寿、グルタミン酸受容体の分子生物学、医学のあゆみ、223巻、p265-269、2007年
  8. Effects of FAK ablation on cerebellar foliation, Bergmann glia positioning and climbing fiber territory on Purkinje cells. Watanabe F., Miyazaki, T., Takeuchi, T., Fukaya, M., Nomura, T., Noguchi, S., Mori, H., Sakimura, K., Watanabe, M., Mishina, M. *Eur. J. Neurosci.*, 27, 836-854 (2008)

- ## G. 知的財産権の出願・登録状況
- なし

分担研究課題

グルタミン酸受容体自己免疫のスクリーニングと臨床評価  
-成人非ヘルペス性急性辺縁系脳炎における抗GluR $\epsilon$ 2抗体の役割-

主任研究者 高橋 幸利<sup>1,2</sup>

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長

研究要旨

我々は15歳以上の非ヘルペス性急性辺縁系脳炎（non-herpetic acute limbic encephalitis, NHALE）91症例について、急性期・回復期・慢性期に分けて抗GluR $\epsilon$ 2抗体を検討した。

血清中の抗GluR $\epsilon$ 2抗体は急性期から慢性期まで約55%の症例で陽性で、IgM型は急性期から回復期は47%の症例で陽性、回復期に36%と陽性率は低下した。髄液中の抗GluR $\epsilon$ 2抗体は急性期51.8%から慢性期28.6%と、徐々に陽性率が低下することが分かり、陽性症例ではIgG抗体が $7.3 \pm 5.2$ 病日、IgM抗体が $4.9 \pm 5.0$ 病日に陽性となっていた。髄液中の抗GluR $\epsilon$ 2抗体陽性の4例でエピトープ解析を行なったところ、4例ともN末エピトープ（NT1）を含んでいた。

脳炎発病時に（あるいはそれ以前）に血液中にできた抗GluR $\epsilon$ 2抗体が血液脳関門の破綻などにより中枢神経系に至り、N末エピトープが主にGluR $\epsilon$ 2分子の細胞外ドメイン（N末）に作用し、何らかの急性期脳炎症状に寄与するが、回復期・慢性期になると血液脳関門の回復により髄液中から抗GluR $\epsilon$ 2抗体が消失する病態仮説を考えている。

研究協力者：山崎悦子<sup>1</sup>、久保田裕子<sup>1</sup>、池田浩子<sup>1</sup>、今井克美<sup>1</sup>、大谷早苗<sup>1</sup>、高橋宏佳<sup>1</sup>、美根潤<sup>1</sup>、（国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター<sup>1</sup>、岐阜大学医学部小児病態学<sup>2</sup>）

A. 研究目的

急性脳炎・脳症は、年間3100人前後日本で発病しているものと思われる。病態として分類すると、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・分類不能があると推定され、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のではないかという仮設の下、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。

2006年日本神経感染症学会において我々は、急性脳炎・脳症を①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、主として若年成人の限局性脳炎型（24例）症例と、②初発直後より重度の意識障害が見られる、主として乳幼児の広汎性脳炎型（22例）症例に分類し、抗GluR $\epsilon$ 2・GluR $\delta$ 2抗体を検討し以下のような報告を行った。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等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、血液脳関門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と考えた。

今回我々は成人非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (non-herpetic acute limbic encephalitis, NHALE) について抗GluRε2抗体を検討した。

## B. 研究方法

抗GluR抗体測定目的で臨床情報ならびに血清・髄液などの検体送付を受けた急性脳炎・脳症369症例から腫瘍合併例、再発例、慢性例、膠原病合併例、インフルエンザ脳症、単純ヘルペスウイルスPCR陽性例などを除き、辺縁系症状で神経症状が始まった15歳以上NHALE91例について、血清・髄液中の抗GluRε2抗体を、全長蛋白を抗原としたイムノブロット法で測定した。原則として、急性期は神経症状出現日(0病日)～20病日、回復期は21-60病日、慢性期は61病日～とした。

対象症例の発病年齢は35.2±16.9歳、現在年齢は35.6±17.1歳であった。男-35症例、女-49症例であった。先行感染症を68.7%に認め、発熱(35.9%)、感冒(25.0%)が多かった。先行症状から神経症状までの期間は7.8±10.8日、初発神経症状は精神症状(33.3%)、痙攣(25.0%)、意識障害(14.3%)、記憶力障害(7.1%)等からなっていた。

### (倫理面への配慮)

倫理委員会にて承認された方法で同意を得た後、匿名化して症例情報を検討した。

## C. 研究結果

### 1. 血清抗GluRε2抗体

血清抗GluRε2抗体(IgGまたはIgM)の陽性率は、急性期(27/48)56.3%、回復期(17/28)60.7%、慢性期(13/23)56.5%の症例に見られた(図1)。一方IgM抗体のみで見ると、血清中

抗GluRε2抗体の陽性率は、急性期(19/40)47.5%、回復期(10/21)47.6%、慢性期(12/33)36.4%であった。

### 2. 髄液抗GluRε2抗体

髄液抗GluRε2抗体(IgGまたはIgM)の陽性率は、急性期(29/56)51.8%、回復期(12/29)41.4%、慢性期(6/21)28.6%であった(図2)。一方IgM抗体のみで見ると、髄液抗GluRε2抗体の陽性率は、急性期(16/55)29.1%、回復期(3/30)10.0%、慢性期(3/21)14.3%であった。

髄液抗GluRε2抗体の急性期における陽性病日を見ると、IgG抗体は平均7.3±5.2病日、IgM抗体は平均4.9±5.0病日であり、きわめて早期に抗体は陽性化していることが分かる(図3)。

抗GluRε2抗体のエピトープ解析は髄液中の抗GluRε2抗体陽性の4例で行い、4例ともN末エピトープ(NT1)を含んでいた(図4)。

## D. 考察

15歳以上の成人期発症のNHALE91症例で、抗GluRε2抗体を急性期・回復期・慢性期に分けて検討した。

血清中の抗GluRε2抗体は急性期から慢性期までほぼ同じ約55%の症例で陽性で、IgM型は急性期から回復期は47%の症例で陽性、回復期に36%と陽性率は低下した。このことから血清中の抗GluRε2抗体は発病時に陽性となり、その後IgG型の陽性が持続することが予想される。一方、髄液中の抗GluRε2抗体は急性期から慢性期にかけて徐々に陽性率が低下することが分かり、IgG・IgM抗体は急性期でもかなり早い時期に陽性となっていることが分かった。

よって我々は、脳炎発病時(あるいはそれ以前)に血清中にできた抗GluRε2抗体が血液脳関門の破綻などにより中枢神経系に至り、N末エピトープが主にGluRε2分子の細胞外ド



メイン (N末) に作用し、何らかの急性期脳炎症状に寄与するが、回復期・慢性期になると血液脳関門の回復により髄液中から抗GluR $\epsilon$ 2抗体が消失し、症状が回復に向う病態仮説を考えている。

#### E. 結論

成人期発症のNHAEの約半数では、脳炎発病時 (あるいはそれ以前) に血液中にできた抗GluR $\epsilon$ 2抗体が血液脳関門の破綻などにより中枢神経系に至り、何らかの急性期脳炎症状に寄与している可能性がある。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Kimura A, T. Sakurai, Y. Suzuki, Y. Hayashi, I. Hozumi, O. Watanabe, K. Arimura, Takahashi Y, T. Inuzuka, Autoantibodies against glutamate receptor  $\epsilon$ 2 subunit detected in a subgroup of patients with reversible autoimmune limbic encephalitis, *Eur Neurol*. 2007; 58(3):152-158.
2. Miyazaki M., Yoshino A., Teraishi T., Nomura S., Nemoto H., Takahashi Y. Encephalitis of unknown etiology with anti-GluR $\epsilon$ 2 autoantibody, showing divergent neuroradiologic and clinical findings, *Eur Neurol*, 2007; 57: 111-113.
3. Nakajima Hideto, Mitsuaki Hosoya, Takahashi Y, Kuniko Matsuyama, Muneyoshi Tagami, Simon Ishida, Daisuke Furutama, Masakazu Sugino, Fumiharu Kimura, Kei-ichi Shinoda, Toshiaki Hanafusa, A chronic progressive case of enteroviral limbic encephalitis associated with autoantibody to glutamate receptor  $\epsilon$ 2, *Eur Neurol*, 2007; 57: 238-240.
4. Okamoto Sadahisa, Teruyuki HIRANO, Takahashi Y, Taro YAMASITA, Eiichiro UYAMA, Makoto UCHINO, Paraneoplastic limbic encephalitis caused by ovarian teratoma with autoantibodies to glutamate receptor, *Internal Medicine*, 2007; 1019-1022.
5. Okanishi Tohru, Tetsuya Kibe, Takahashi Y, Yoshiaki Saito, Yoshihiro Maegaki, Kenji Yokochi, Multifocal cortical lesions in acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures, *Brain & Development*, *Brain & Development* 2007; 29: 590-594.
6. Saito Yoshiaki, Yoshihiro MAEGAKI, Riina OKAMOTO, Kaeko OGURA, Masami TOGAWA, Yukiko NANBA, Takehiko INOUE, Takahashi Y, Kousaku OHNO, Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures: case reports of this unusual post-encephalitic epilepsy, *Brain & Development*, 2007; 29: 147-156.
7. Shiihara Takashi, Mitsuhiro Kato, Akihiro Konno, Takahashi Y, Kiyoshi Hayasaka, Acute cerebellar ataxia and consecutive cerebellitis produced by glutamate receptor  $\delta$ 2 autoantibody, *Brain & Development*, 2007; 29: 254-256.
8. Shimokaze Tomoyuki, Mitsuhiro Kato, Yozo Yoshimura, Takahashi Y, Kiyoshi Hayasaka, A case of acute cerebellitis accompanied by autoantibodies against glutamate receptor  $\delta$ 2, *Brain & Development*, 2007; 29: 224-226.
9. Yoshino Aihide, Yoshie Kimura, Masaaki Miyazaki, Tetsuo Ogawa, Aki Matsumoto, Sochiro Nomura, Hideaki Nemoto, Takahashi Y, Limbic encephalitis with autoantibodies against the glutamate receptor epsilon 2 mimicking temporal lobe epilepsy, *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 2007; 61: 335.
10. Fukaya Kiyoshi, Hisao Nagata, Takumi Yoshimura, Toshiyo Tamura, Osamu Tanaka, Takahashi Y, Mituya Uchida, DEVELOPMENT OF WEARABLE AIRBAGS FOR FALLS ON THE LEVEL FLOORS, *Proceedings of International Conference on Slips, Trips and Falls 2007: From Research to Practice*, in press.
11. Ishikawa Nobutsune, Go Tajima, Sumio Hyodo, Takahashi Y, Masao Kobayashi, Detection of autoantibodies against NMDA-type glutamate receptor in a patient with recurrent optic neuritis and transient cerebral lesions, *Neuropediatrics*, in press.
12. Kubota Masaya, Takahashi Y, Steroid-responsive chronic cerebellitis with positive glutamate receptor delta 2 antibody. *J Child Neurology*, in press.
13. Matsuo Muneaki, Takahashi Y, Kazuto Taniguchi, Kazuya Sasaki, Yuhei Hamasaki, Epilepsia partialis continua with anti-GluR antibodies and sensory deficits, *Journal of Child Neurology*, in press. -A - Decision on Manuscript ID JCN-2007-02-0015
14. Takahashi Y, Epitope of autoantibodies to NMDA-receptor in paraneoplastic limbic encephalitis, *Annals of Neurology*, in press.
15. Takahashi Y., Hisashi Mori, Masayoshi Mishina, Masahiko Watanabe, Naomi Kondo, Jiro Shimomura, Yuko Kubota, Kazumi Matsuda, Katsuyuki Fukushima, Naohide Shiroma, Noriyuki Akasaka, Hiroshi Nishida,

- Atsushi Imamura, Hiroo Watanabe, Nobuyoshi Sugiyama, Makoto Ikezawa, Tateki Fujiwara, Autoantibodies to NMDA-type GluR $\epsilon$ 2 in patients with Rasmussen's encephalitis and chronic progressive epilepsy partialis continua, *Epilepsia* in press.
16. Mochizuki Y, Toshio Mizutani, Eiji Isozaki, Toshiyuki Otake, Takahashi Y, Acute limbic encephalitis: a new entity?, *Neuroscience Letters*, 2006; 394: 5-8.
  17. Shiihara T, Mitsuhiro Kato, Takashi Ichiyama, Takahashi Y, Naoyuki Tanuma, Rie Miyata, Kiyoshi Hayasaka, "Acute encephalopathy with refractory status epilepticus: bilateral mesial temporal and claustral lesions, associated with a peripheral marker of oxidative DNA damage" *Journal of the Neurological Sciences*, 2006; 250: 159-161.
  18. Takahashi Y, Infections as causative factors of epilepsy, *Future Neurology*, 2006; 1, No. 3, : 291-302.
  19. Takahashi Y, Kazumi Matsuda, Yuko Kubota, Jiro Shimomura, Etsuko Yamasaki, Tatsuya Kudo, Katsuyuki Fukushima, Hitoshi Osaka, Noriyuki Akasaka, Atsushi Imamura, Shinji Yamada, Naomi Kondo, Tateki Fujiwara, Vaccination and infection as causative factors in Japanese patients with Rasmussen syndrome: Molecular mimicry and HLA class I, *Clinical & Developmental Immunology*, 2006; 13(2-4): 381-387.
  20. Ito H, Takahashi Y, 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.
  21. Kondo M, Takahashi Y, et al., A common variable immunodeficient patient who developed acute disseminated encephalomyelitis followed by the Lennox-Gastaut syndrome. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005; 16(4): 57-60.
  22. Takahashi Y, et al., Autoantibodies and cell-mediated autoimmunity to NMDA-type GluR $\epsilon$ 2 in patients with Rasmussen's encephalitis and chronic progressive epilepsy partialis continua, *Epilepsia*. 2005; 46 Suppl 5:152-8.
  23. 高橋幸利、久保田裕子、山崎悦子、松田一己、ラスムッセン脳炎と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎、*臨床神経学*、2008; 48: 163-172.
  24. 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、池田浩子、自己免疫反応から見たてんかん予防・治療の可能性、*臨床精神薬理*、2007; 10: 607-616.
  25. 高橋幸利、てんかんの免疫分子病態、*Medical Science Digest*, 2007; 33: 793-795.
  26. 菊地正広、渡邊周永、高橋幸利、小児非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の1例、*脳と発達*、2007; 39: 221-225.
  27. 和田裕子、高橋竜一、柳原千枝、西村 洋、高橋幸利、急性期の大量ステロイド投与が奏効した抗グルタミン酸受容体抗体陽性の非ヘルペス性脳炎の1例、*Brain and Nerve*, 2007; 59: 527-532.
  28. 小野陽一、藤川顕吾、高橋幸利、大谷恭平、宮田信司、寺田整司、黒田重利、抗 GluR $\epsilon$ 2 抗体陽性の成人発症 hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome の1例、*精神医学*、2007; 49: 401-405.
  29. 高橋幸利、抗グルタミン酸受容体 $\epsilon$ 2 抗体と辺縁系脳炎、*Neuroinfection*、2007: 12: 39-44.
  30. 杉山延喜、松田晋一、小池隆志、小林隆、兵頭裕美、佐々木真理子、森本克、新村文男、太田和代、高橋幸利、王康雅、麻疹・風疹混合ワクチン接種後に発症した急性小脳失調症・opsoclonus-myoclonus syndrome の1例、*小児感染免疫*、2007; 19: 183-187.
  31. 加藤裕司、中里良彦、田村直俊、富岳亮、島津邦男、高橋幸利、持続性部分てんかん、動作性ミオクローヌスが持続した抗グルタミン酸受容体抗体陽性の自己免疫性脳炎、*臨床神経学*、2007; 47: 429-433.
  32. 高橋幸利、山崎悦子、2. 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.
  33. 木村暁夫、保住 功、高橋幸利、犬塚貴、抗 GluR $\epsilon$  2 抗体陽性成人急性脳炎患者の臨床的特徴ならびに免疫組織学的解析、*医学の歩み*、2007; 223: 300-301.
  34. 平野恵子、愛波秀男、矢野正幸、渡邊誠司、奥村良法、高橋幸利、tacrolimus が奏効した自己免疫性脳炎の1例、*脳と発達*、2007; 39: 436-439.
  35. 新堂晃大、伊井裕一郎、佐々木良元、高橋幸利、米田 誠、葛原茂樹、血清と髄液中の抗グルタミン酸受容体 $\epsilon$  2 抗体が陽性で非ヘルペス性急性辺縁系脳炎様の症状を呈した橋本脳症の1例、*臨床神経学*、2007; 47: 629-634.
  36. 高橋あんず、瀬島斉、吉岡誠一郎、岸和子、高橋幸利、山口清次、グルタミン酸受容体 $\epsilon$  2 (GluR $\epsilon$ 2) 抗体陽性を示したミオクローニー失立発作てんかんの男児例、*脳と発達*、2008; 40: 38-41.
  37. 富岡志保、下野昌幸、加藤絢子、高野健一、塩田直樹、高橋幸利、グルタミン酸受容体 (GluR) 抗体が陽性であった髄膜脳炎の16

- 歳男児例、脳と発達、2008；40：42-46.
38. 高橋幸利、山崎悦子、久保田裕子、西村成子、角替央野、池田浩子、高橋宏佳、美根潤、大谷早苗、藤原建樹、脳炎における抗 GluR 抗体の意義、臨床神経学、2007；47：848-851.
  39. 稲次洋平、鈴木秀和、呉城珠里、豊増麻美、原秀憲、長谷川隆典、西郷和真、三井良之、楠進、高橋幸利、右不全麻痺と失語症で発症した抗 GluR 抗体陽性非ヘルペス性辺縁系脳炎の1例、大阪てんかん研究会雑誌、2007；17：17-20.
  40. 高橋幸利、山崎悦子、西村成子、角替央野、藤原建樹、急性非ヘルペス性脳炎-自己免疫的アプローチ-、Neuroinfection, in press.
  41. 高橋幸利、西村成子、角替央野、急性辺縁系脳炎におけるグルタミン酸受容体自己免疫の病態、Clinical Neuroscience, in press.
  42. 永井勲久、川尻真和、伊賀瀬道也、高橋幸利、小原克彦、三木哲郎、長期の人工呼吸管理後軽快した重症非ヘルペス性辺縁系脳炎の1例、神経内科 2008；68巻 3号、印刷中.
  43. 高橋幸利、山崎悦子、長尾雅悦、小出信雄、宇留野勝久、遠山潤、岡田久、渡辺宏雄、樋口嘉久、高田裕、夫敬憲、馬場啓至、村木幸太郎、田中滋己、湯浅龍彦、須貝研司、急性脳炎の後遺症に関する調査、-ADL・てんかん発作・知的障害・精神障害・記憶障害・運動障害-、Neuroinfection, in press.
  44. 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.
  45. 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.
  46. 荒井元美、高橋幸利、Epilepsia partialis continua で発症した抗グルタミン酸受容体抗体陽性の亜急性脳炎、臨床神経学、2005；45(8)：610-612.
  47. 林 祐一、高橋幸利、犬塚 貴、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.
  48. 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.
2. 学会発表
    1. 高橋幸利、山崎悦子、久保田裕子、西村成子、角替央野、藤原建樹、シンポジウム 神経疾患と自己抗体、脳炎における抗 GluR 抗体の意義、第 48 回日本神経学会、2007 年 5 月 16 日-18 日、名古屋.
    2. 高橋幸利、てんかんと自己免疫、第 27 回日本小児神経学会東海地方会、2007 年 7 月 28 日、名古屋.
    3. 高橋幸利、山崎悦子、西村成子、角替央野、藤原建樹、急性非ヘルペス性脳炎-自己免疫的アプローチ-、シンポジウム「ADEM および小児/若年女性に好発し痙攣重積を特徴とする急性非ヘルペス性脳炎特殊型」、第 12 回日本神経感染症学会学術集会、2007 年 10 月 12-13 日、福岡.
    4. 高橋幸利、てんかんの自己免疫的アプローチ、第 42 回日本小児神経学会近畿地方会、2007 年 10 月 20 日、高槻.
    5. 高橋幸利、山崎悦子、久保田裕子、西村成子、角替央野、藤原建樹、シンポジウム 非ヘルペス性辺縁系脳炎 (NHLE) 再考 抗グルタミン酸受容体  $\epsilon 2$  抗体と辺縁系脳炎、第 11 回日本神経感染症学会、2006 年 10 月 13-14 日、伊勢市.
    6. 瀬川文徳、鈴木瑞枝、工藤洋祐、西岡昌紀、平田順一、児矢野 繁、黒岩義之、高橋幸利、精神、神経症状を呈した成人例におけるグルタミン酸受容体抗体の検討、第 47 回日本神経学会、2006 年 5 月 11-13 日、東京.
    7. Takahashi Y, et al.. Autoantibodies against NMDA-GluR epsilon 2 in patients with acute encephalitis. 26<sup>th</sup> International epilepsy congress. August 28-September 1 2005, Paris.
    8. 高橋幸利、他、慢性再燃性の経過をとる脳炎の臨床自己免疫学的検討、第 108 回日本小児科学会学術集会、2005 年 4 月 22-24 日、東京.
  - G. 知的財産権の出願・登録状況
    1. 特許取得  
2008 年 3 月 18 日現在なし
    2. 実用新案登録  
なし
    3. その他  
なし

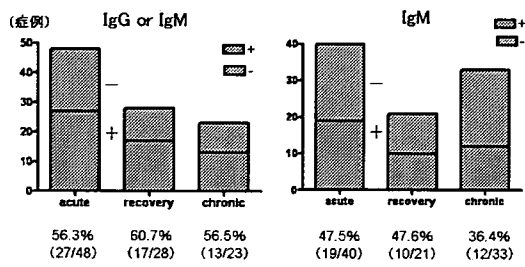


図1. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHAL E) の病期と血清-抗GluRε2抗体陽性率

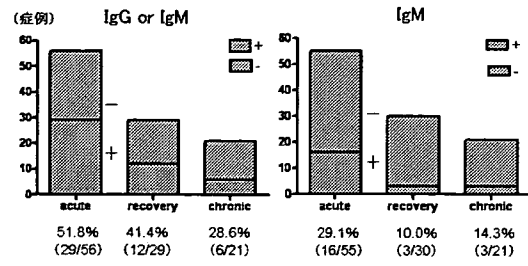


図2. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHAL E) の病期と髄液-抗GluRε2抗体陽性率

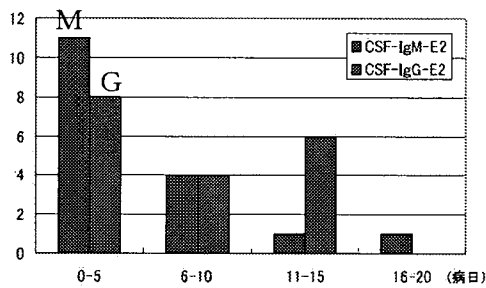


図3. 髄液-抗GluRε2抗体検出病日

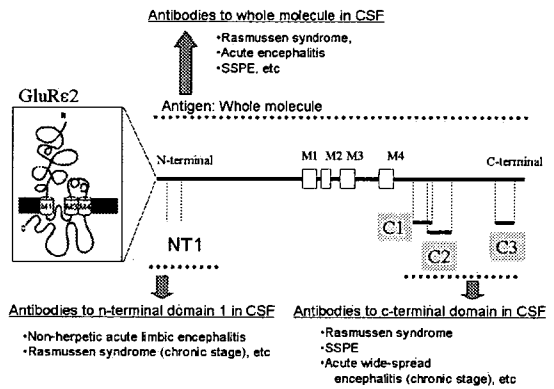


図4. 抗GluRε2抗体とそのエピトープ

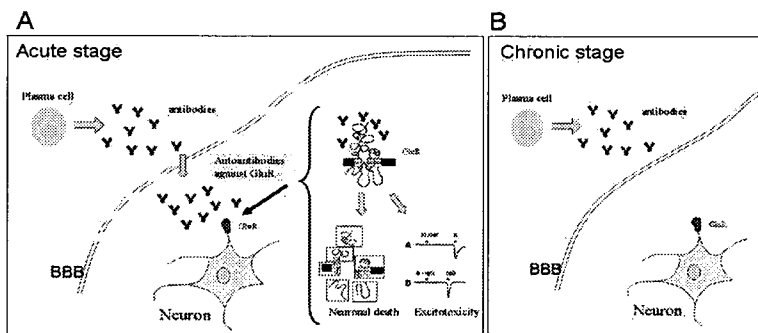


図5. 急性辺縁系脳炎・脳症における抗GluRε2抗体の関与仮説

分担研究課題

グルタミン酸受容体自己免疫のスクリーニングと臨床評価  
-急性脳炎・脳症後の後遺症病態と抗GluRε2抗体-

主任研究者 高橋 幸利<sup>1,2</sup>

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長

研究要旨

我々は、小児-成人の急性脳炎・脳症後の91症例で、慢性期の予後（ADL、てんかん発作、精神症状、知的障害、記憶障害、運動障害）と発病年齢、抗GluRε2抗体（GluR, glutamate receptor）等との関係を検討した。

ADL障害・精神障害・知的障害・運動障害は年齢依存性の傾向を認め、小児例では発病年齢が低いほど重度であった。一方、てんかん発作頻度・記憶障害の程度は発病年齢とは関連がなく、抗GluRε2抗体陽性例で有意に重度であった。血清抗GluRε2抗体は低年齢発病症例で陽性率が高く、病因とは関連が乏しかった。急性期ステロイドパルス治療症例で慢性期血清抗GluRε2抗体の陽性率が低い傾向が見られ、てんかん発作頻度は有意に軽症であった。

研究協力者：山崎悦子<sup>1</sup>、久保田裕子<sup>1</sup>、池田浩子<sup>1</sup>、今井克美<sup>1</sup>、大谷早苗<sup>1</sup>、高橋宏佳<sup>1</sup>、美根潤<sup>1</sup>、長尾雅悦<sup>3</sup>、小出信雄<sup>4</sup>、宇留野勝久<sup>5</sup>、遠山潤<sup>6</sup>、岡田久<sup>7</sup>、渡辺宏雄<sup>8</sup>、樋口嘉久<sup>9</sup>、高田裕<sup>10</sup>、夫敬憲<sup>11</sup>、馬場啓至<sup>12</sup>、宮河真一郎<sup>13</sup>、田中滋己<sup>14</sup>、湯浅龍彦<sup>15</sup>、佐久間啓<sup>16</sup>、須貝研司<sup>16</sup>（国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター<sup>1</sup>、岐阜大学医学部小児病態学<sup>2</sup>、国立病院機構 西札幌病院<sup>3</sup>、国立病院機構 青森病院<sup>4</sup>、国立病院機構 山形病院<sup>5</sup>、国立病院機構 西新潟中央病院<sup>6</sup>、国立病院機構 名古屋医療センター<sup>7</sup>、国立病院機構 長良病院<sup>8</sup>、国立病院機構 宇多野病院<sup>9</sup>、国立病院機構 南岡山医療センター<sup>10</sup>、国立病院機構 香川小児病院<sup>11</sup>、国立病院機構 長崎医療センター<sup>12</sup>、国立病院機構 呉医療センター<sup>13</sup>、国立病院機構 三重中央医療センター<sup>14</sup>、精神神経センター国府台病院<sup>15</sup>、精神神経センター武蔵病院<sup>16</sup>）

A. 研究目的

我々は2006年度、国立病院機構の政策医療ネットワーク研究Ⅰ-急性脳炎脳症後遺症における自己免疫機序の解明（主任研究者：高橋幸利）研究班において、急性脳炎後の慢性期の患者199症例の調査を行った。急性脳炎・脳症発病から約17年経過した状況を調査し、ADLの後遺症評価ではBarthel scoreが平均 $14.5 \pm 8.1/20$ 、てんかん発作の後遺症スコアでは、平均 $2.0 \pm 1.4/4$ （月単位でのてんかん発作）で、精神症状の後遺症評価では、平均 $1.4 \pm 0.8/2$ と軽度の障害があり、知的障害の評価表スコアは、平均 $2.6 \pm 1.9/5$ と中等度の障害があり、記憶障害の評価表スコアは、平均 $1.1 \pm 0.8/2$ と中等度の障害が存在した。運動障害の評価表スコアは、平均 $2.2 \pm 1.2/3$ と歩行はできるが何らかの障害があるレベルであった。てんかん発作・知的障害は徐々に慢性期に悪化する経過を示した。一方、我々の後方視的疫学調査では急性脳

炎・脳症は年間3100人前後日本で発生しているものと思われ、脳炎の後遺症に苦しむ患者家族はかなりの数に上ると推定される。

今回、慢性期の抗GluR $\epsilon$ 2抗体 (GluR, glutamate receptor) と予後 (ADL、てんかん発作、精神症状、知的障害、記憶障害、運動障害) との関係、小児-成人の急性脳炎・脳症後の91症例で検討した。

## B. 研究方法

抗GluR抗体測定目的で臨床情報ならびに血清・髄液などの検体送付を受けた症例のうち、①急性脳炎・脳症に罹患し、②90病日以降の慢性期に抗GluR $\epsilon$ 2抗体が測定できた症例、91症例 (男=46例、女=45例) を対象とした。平均発病年齢=15.0 $\pm$ 17.0歳、後遺症評価時の平均年齢=22.2 $\pm$ 16.8歳、平均罹病期間=7.5 $\pm$ 11.3年であった (図1)。脳炎・脳症の原因は、インフルエンザ (11例)、単純ヘルペスウイルス (6例)、麻疹ウイルス (3例)、ピコナウイルス (2例)、その他 (5例)、不明 (64例) であった。

抗GluR $\epsilon$ 2抗体は全長蛋白を抗原としてイムノブロット法で測定した。

ADLはBarthel indexに基づいて20点満点で評価し、てんかん発作は発作頻度により0~4に、知的障害はIQまたはDQに基づいて0~5に、精神障害は0~2に、記憶障害は0~2に、運動障害は0~3に後遺症の程度を分類した (図2)。

慢性期の血清・髄液中の抗GluR $\epsilon$ 2抗体の有無と各後遺症評価のスコア-の関係 Mann-Whitney' s U testを主として用いて統計学的に検討した。

(倫理面への配慮)

匿名化して症例情報を検討した。

## C. 研究結果

### 1. 発病年齢と後遺症

Barthel index: 小児期発病症例では年齢が若いほどADLの後遺症が強いことを示し、20歳以降では症例によりばらつきがあるが、平均的には15程度のスコア-であった (図3)。てんかん発作の頻度: 発病年齢と有意な関係はなく、平均2.2 $\pm$ 1.6と月単位程度の発作が障害として残っていることが分かった。精神症状: 小児期発病症例では年齢が若いほど後遺症が強いことを示し、50歳以上ではほとんど障害は認めない。知的障害: 小児期発病症例では年齢が若いほど後遺症が強いことを示し、20歳以降では症例によりばらつきがあるが、平均的には4程度のスコア- (境界域、IQ/DQ=79-70) であった。記憶障害: 発病年齢と有意な関係はなく、全年齢を通して日常生活は可能な程度の障害が残っている。運動障害: 小児期発病症例では年齢が若いほど後遺症が強いことを示し、20歳以降では症例によりばらつきがあるが、平均的には2以上のスコア-であった。

### 2. Barthel index と慢性期抗GluR $\epsilon$ 2抗体

慢性期血清・髄液中の抗GluR $\epsilon$ 2抗体の有無とBarthel indexの値を検討すると、有意差はなかった ( $p=0.51$ ,  $p=0.35$ ) (図4)。

### 3. てんかん発作評価と慢性期抗GluR $\epsilon$ 2抗体

慢性期血清・髄液中の抗GluR $\epsilon$ 2抗体の有無とBarthel indexの値を検討すると、血清中の抗GluR $\epsilon$ 2抗体陽性例では有意にてんかん発作頻度が高いことが分かった ( $p=0.03$ ) (図5)。また髄液についてもその傾向が認められた ( $p=0.08$ )。

### 4. 精神症状評価と慢性期抗GluR $\epsilon$ 2抗体

慢性期血清・髄液中の抗GluR $\epsilon$ 2抗体の有無と精神症状評価の値を検討すると、有意差はなかった ( $p=0.85$ ,  $p=0.38$ ) (図6)。

### 5. 知的機能評価と慢性期抗GluR $\epsilon$ 2抗体

慢性期血清・髄液中の抗GluR $\epsilon$ 2抗体の有無と

知的機能評価の値を検討すると、有意差はなかった ( $p=0.22$ ,  $p=0.10$ ) (図7)。

#### 6. 記憶評価と慢性期抗GluR $\epsilon$ 2抗体

慢性期血清・髄液中の抗GluR $\epsilon$ 2抗体の有無と記憶評価の値を検討すると、髄液中の抗GluR $\epsilon$ 2抗体陽性例では有意に記憶障害の頻度が高いことが分かった ( $p=0.02$ )。血清については有意差は認めなかった ( $p=0.25$ ) (図8)。

#### 7. 運動機能評価と慢性期抗GluR $\epsilon$ 2抗体

慢性期血清・髄液中の抗GluR $\epsilon$ 2抗体の有無と運動機能評価の値を検討すると、有意差はなかった ( $p=0.50$ ,  $p=0.83$ ) (図9)。

#### 8. 慢性期抗GluR $\epsilon$ 2抗体の形成因子

血清抗GluR $\epsilon$ 2抗体は低年齢発病症例で陽性率が高かったが、髄液抗GluR $\epsilon$ 2抗体は発病年齢との関連は認めなかった。インフルエンザ・単純ヘルペス・麻疹といった病因ウイルスによる抗GluR $\epsilon$ 2抗体陽性率の違いは血清・髄液ともに認めなかった。

急性期にステロイドパルス治療を行った症例の慢性期血清抗GluR $\epsilon$ 2抗体は54%に出現、急性期にステロイドパルス治療を行わなかった症例の慢性期血清抗GluR $\epsilon$ 2抗体は73%に出現し、有意差はないがステロイドパルス治療症例で血清抗GluR $\epsilon$ 2抗体形成が少ない傾向を示した (Fisher's exact probability test,  $p=0.09$ )。一方、慢性期の髄液抗GluR $\epsilon$ 2抗体は、急性期にステロイドパルス治療を行った症例の20%に、行わなかった症例の32%に出現した (Fisher's exact probability test,  $p=0.28$ )。

#### 9. ステロイドパルス治療と各後遺症の関連

急性期にステロイドパルス治療を行った症例と行わなかった症例で、各後遺症の程度を比較した(図10)。Barthel index、精神障害、知的障害、記憶障害、運動障害は有意差が認められなかった。てんかん発作はステロイドパルス治療を行った症例で発作頻度が有意に少なかった ( $p=0.03$ )。

#### D. 考察

今回、小児期から成人期発症の急性脳炎・脳症後の慢性期91症例で、後遺症と抗GluR $\epsilon$ 2抗体治療との関係を検討した。

ADL障害・精神障害・知的障害・運動障害は、小児例では発病年齢が低いほど重度であった。

てんかん発作頻度・記憶障害の程度は発病年齢とは関連がなく、抗GluR $\epsilon$ 2抗体陽性例で有意に重度であった。血清抗GluR $\epsilon$ 2抗体は低年齢発病症例で陽性率が高かった。急性期パルス治療症例で血清抗GluR $\epsilon$ 2抗体の陽性率が低い傾向が見られ、てんかん発作重症度は有意に軽症であった。

慢性期のてんかん発作頻度が、血清(あるいは髄液)中の抗GluR $\epsilon$ 2抗体と関連があることが分かったが、抗GluR $\epsilon$ 2抗体がどのような機序でてんかん発作を増悪させているのか?今後の解明が必要である。

慢性期の記憶障害は髄液中抗GluR $\epsilon$ 2抗体と関連があることが分かったが、おそらくはこの自己抗体が海馬などに作用するためであろう。記憶障害は急性期パルス治療と有意な関連は認めなかったが、記憶障害のスケールが3段階と大まかであったことによる可能性は否定できない。

#### E. 結論

急性脳炎・脳症の急性期パルス治療は抗GluR $\epsilon$ 2抗体の形成を抑制し、慢性期でのてんかん発作予後を改善している可能性がある。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Kimura A, T. Sakurai, Y. Suzuki, Y. Hayashi, I. Hozumi, O. Watanabe, K. Arimura, Takahashi Y, T. Inuzuka, Autoantibodies against glutamate receptor  $\epsilon$ 2 subunit detected in a subgroup of patients with reversible autoimmune limbic encephalitis, Eur Neurol.

- 2007; 58(3):152-158.
2. Miyazaki M., Yoshino A., Teraishi T., Nomura S., Nemoto H., Takahashi Y. Encephalitis of unknown etiology with anti-GluR $\epsilon$ 2 autoantibody, showing divergent neuroradiologic and clinical findings, *Eur Neurol*, 2007; 57: 111–113.
  3. Nakajima Hideto, Mitsuaki Hosoya, Takahashi Y., Kuniko Matsuyama, Muneyoshi Tagami, Simon Ishida, Daisuke Furutama, Masakazu Sugino, Fumiharu Kimura, Kei-ichi Shinoda, Toshiaki Hanafusa, A chronic progressive case of enteroviral limbic encephalitis associated with autoantibody to glutamate receptor  $\epsilon$ 2, *Eur Neurol*, 2007; 57: 238–240.
  4. Okamoto Sadahisa, Teruyuki HIRANO, Takahashi Y., Taro YAMASITA, Eiichiro UYAMA, Makoto UCHINO, Paraneoplastic limbic encephalitis caused by ovarian teratoma with autoantibodies to glutamate receptor, *Internal Medicine*, 2007; 1019-1022.
  5. Okanishi Tohru, Tetsuya Kibe, Takahashi Y., Yoshiaki Saito, Yoshihiro Maegaki, Kenji Yokochi, Multifocal cortical lesions in acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures, *Brain & Development*, *Brain & Development* 2007; 29: 590–594.
  6. Saito Yoshiaki, Yoshihiro MAEGAKI, Riina OKAMOTO, Kaeko OGURA, Masami TOGAWA, Yukiko NANBA, Takehiko INOUE, Takahashi Y., Kousaku OHNO, Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures: case reports of this unusual post-encephalitic epilepsy, *Brain & Development*, 2007; 29: 147-156.
  7. Shiihara Takashi, Mitsuhiro Kato, Akihiro Konno, Takahashi Y., Kiyoshi Hayasaka, Acute cerebellar ataxia and consecutive cerebellitis produced by glutamate receptor  $\delta$ 2 autoantibody, *Brain & Development*, 2007; 29: 254-256.
  8. Shimokaze Tomoyuki, Mitsuhiro Kato, Yoza Yoshimura, Takahashi Y., Kiyoshi Hayasaka, A case of acute cerebellitis accompanied by autoantibodies against glutamate receptor  $\delta$ 2, *Brain & Development*, 2007; 29: 224-226.
  9. Yoshino Aihide, Yoshie Kimura, Masaaki Miyazaki, Tetsuo Ogawa, Aki Matsumoto, Sochiro Nomura, Hideaki Nemoto, Takahashi Y., Limbic encephalitis with autoantibodies against the glutamate receptor epsilon 2 mimicking temporal lobe epilepsy, *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 2007; 61: 335.
  10. Fukaya Kiyoshi, Hisao Nagata, Takumi Yoshimura, Toshiyo Tamura, Osamu Tanaka, Takahashi Y., Mituya Uchida, DEVELOPMENT OF WEARABLE AIRBAGS FOR FALLS ON THE LEVEL FLOORS, *Proceedings of International Conference on Slips, Trips and Falls 2007: From Research to Practice*, in press.
  11. Ishikawa Nobutsune, Go Tajima, Sumio Hyodo, Takahashi Y., Masao Kobayashi, Detection of autoantibodies against NMDA-type glutamate receptor in a patient with recurrent optic neuritis and transient cerebral lesions, *Neuropediatrics*, in press.
  12. Kubota Masaya, Takahashi Y., Steroid-responsive chronic cerebellitis with positive glutamate receptor delta 2 antibody. *J Child Neurology*, in press.
  13. Matsuo Muneaki, Takahashi Y., Kazuto Taniguchi, Kazuya Sasaki, Yuhei Hamasaki, Epilepsia partialis continua with anti-GluR antibodies and sensory deficits, *Journal of Child Neurology*, in press. -A - Decision on Manuscript ID JCN-2007-02-0015
  14. Takahashi Y., Epitope of autoantibodies to NMDA-receptor in paraneoplastic limbic encephalitis, *Annals of Neurology*, in press.
  15. Takahashi Y., Hisashi Mori, Masayoshi Mishina, Masahiko Watanabe, Naomi Kondo, Jiro Shimomura, Yuko Kubota, Kazumi Matsuda, Katsuyuki Fukushima, Naohide Shiroma, Noriyuki Akasaka, Hiroshi Nishida, Atsushi Imamura, Hiroo Watanabe, Nobuyoshi Sugiyama, Makoto Ikezawa, Tateki Fujiwara, Autoantibodies to NMDA-type GluR $\epsilon$ 2 in patients with Rasmussen's encephalitis and chronic progressive epilepsy partialis continua, *Epilepsia* in press.
  16. Mochizuki Y, Toshio Mizutani, Eiji Isozaki, Toshiyuki Otake, Takahashi Y., Acute limbic encephalitis: a new entity?, *Neuroscience Letters*, 2006; 394: 5-8.
  17. Shiihara T, Mitsuhiro Kato, Takashi Ichiyama, Takahashi Y., Naoyuki Tanuma, Rie Miyata, Kiyoshi Hayasaka, "Acute encephalopathy with refractory status epilepticus: bilateral mesial temporal and claustral lesions, associated with a peripheral marker of oxidative DNA damage" *Journal of the Neurological Sciences*, 2006; 250: 159-161.
  18. Takahashi Y., Infections as causative factors of epilepsy, *Future Neurology*, 2006; 1, No. 3, : 291-302.
  19. Takahashi Y., Kazumi Matsuda, Yuko Kubota, Jiro Shimomura, Etsuko Yamasaki, Tatsuya Kudo, Katsuyuki Fukushima, Hitoshi Osaka, Noriyuki Akasaka, Atsushi Imamura, Shinji Yamada, Naomi Kondo, Tateki Fujiwara, Vaccination and infection as causative factors in Japanese patients with Rasmussen syndrome: Molecular mimicry and HLA class



- I, *Clinical & Developmental Immunology*, 2006; 13(2-4): 381-387.
20. Ito H, Takahashi Y, 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.
  21. Kondo M, Takahashi Y, et al., A common variable immunodeficient patient who developed acute disseminated encephalomyelitis followed by the Lennox-Gastaut syndrome. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005; 16(4): 57-60.
  22. Takahashi Y, et al., Autoantibodies and cell-mediated autoimmunity to NMDA-type GluR $\epsilon$ 2 in patients with Rasmussen's encephalitis and chronic progressive epilepsy partialis continua, *Epilepsia*. 2005; 46 Suppl 5:152-8.
  23. 高橋幸利、久保田裕子、山崎悦子、松田一己、ラスムッセン脳炎と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎、*臨床神経学*、2008; 48: 163-172.
  24. 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、池田浩子、自己免疫反応から見たてんかん予防・治療の可能性、*臨床精神薬理*、2007; 10: 607-616.
  25. 高橋幸利、てんかんの免疫分子病態、*Medical Science Digest*, 2007; 33: 793-795.
  26. 菊地正広、渡邊周永、高橋幸利、小児非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の1例、*脳と発達*、2007; 39: 221-225.
  27. 和田裕子、高橋竜一、柳原千枝、西村 洋、高橋幸利、急性期の大量ステロイド投与が奏効した抗グルタミン酸受容体抗体陽性の非ヘルペス性脳炎の1例、*Brain and Nerve*, 2007; 59: 527-532.
  28. 小野陽一、藤川顕吾、高橋幸利、大谷恭平、宮田信司、寺田整司、黒田重利、抗 GluR $\epsilon$ 2 抗体陽性の成人発症 hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome の1例、*精神医学*、2007; 49: 401-405.
  29. 高橋幸利、抗グルタミン酸受容体 $\epsilon$ 2 抗体と辺縁系脳炎、*Neuroinfection*、2007; 12: 39-44.
  30. 杉山延喜、松田晋一、小池隆志、小林隆、兵頭裕美、佐々木真理子、森本克、新村文男、太田和代、高橋幸利、王康雅、麻疹・風疹混合ワクチン接種後に発症した急性小脳失調症・opsoclonus-myoclonus syndrome の1例、*小児感染免疫*、2007; 19: 183-187.
  31. 加藤裕司、中里良彦、田村直俊、富岳亮、島津邦男、高橋幸利、持続性部分てんかん、動作性ミオクローヌスが持続した抗グルタミン酸受容体抗体陽性の自己免疫性脳炎、*臨床神経学*、2007; 47: 429-433.
  32. 高橋幸利、山崎悦子、2. 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.
  33. 木村暁夫、保住 功、高橋幸利、犬塚貴、抗 GluR  $\epsilon$  2 抗体陽性成人急性脳炎患者の臨床的特徴ならびに免疫組織学的解析、*医学の歩み*、2007; 223: 300-301.
  34. 平野恵子、愛波秀男、矢野正幸、渡邊誠司、奥村良法、高橋幸利、tacrolimus が奏効した自己免疫性脳炎の1例、*脳と発達*、2007; 39: 436-439.
  35. 新堂晃大、伊井裕一郎、佐々木良元、高橋幸利、米田 誠、葛原茂樹、血清と髄液中の抗グルタミン酸受容体  $\epsilon$  2 抗体が陽性で非ヘルペス性急性辺縁系脳炎様の症状を呈した橋本脳症の1例、*臨床神経学*、2007; 47: 629-634.
  36. 高橋あんず、瀬島斉、吉岡誠一郎、岸和子、高橋幸利、山口清次、グルタミン酸受容体  $\epsilon$  2 (GluR $\epsilon$ 2) 抗体陽性を示したミオクローニー失立発作てんかんの男児例、*脳と発達*、2008; 40: 38-41.
  37. 富岡志保、下野昌幸、加藤絢子、高野健一、塩田直樹、高橋幸利、グルタミン酸受容体 (GluR) 抗体が陽性であった髄膜脳炎の16歳男児例、*脳と発達*、2008; 40: 42-46.
  38. 高橋幸利、山崎悦子、久保田裕子、西村成子、角替央野、池田浩子、高橋宏佳、美根潤、大谷早苗、藤原建樹、脳炎における抗 GluR 抗体の意義、*臨床神経学*、2007; 47: 848-851.
  39. 稲次洋平、鈴木秀和、呉城珠里、豊増麻美、原秀憲、長谷川隆典、西郷和真、三井良之、楠進、高橋幸利、右不全麻痺と失語症で発症した抗 GluR 抗体陽性非ヘルペス性辺縁系脳炎の1例、*大阪てんかん研究会雑誌*、2007; 17: 17-20.
  40. 高橋幸利、山崎悦子、西村成子、角替央野、藤原建樹、急性非ヘルペス性脳炎-自己免疫的アプローチ-、*Neuroinfection*, in press.
  41. 高橋幸利、西村成子、角替央野、急性辺縁系脳炎におけるグルタミン酸受容体自己免疫の病態、*Clinical Neuroscience*, in press.
  42. 永井勅久、川尻真和、伊賀瀬道也、高橋幸利、小原克彦、三木哲郎、長期の人工呼吸管理後軽快した重症非ヘルペス性辺縁系脳炎の1例、*神経内科* 2008; 68巻 3号、印刷中.
  43. 高橋幸利、山崎悦子、長尾雅悦、小出信雄、宇留野勝久、遠山潤、岡田久、渡辺宏雄、樋口嘉久、高田裕、夫敬憲、馬場啓至、村木幸太郎、田中滋己、湯浅龍彦、須貝研司、

- 急性脳炎の後遺症に関する調査、-ADL・てんかん発作・知的障害・精神障害・記憶障害・運動障害-, Neuroinfection, in press.
44. 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.
  45. 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.
  46. 荒井元美, **高橋幸利**、Epilepsia partialis continua で発症した抗グルタミン酸受容体抗体陽性の亜急性脳炎、臨床神経学、2005; 45(8) : 610-612.
  47. 林 祐一、**高橋幸利**、犬塚 貴、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.
  48. **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.

2. 学会発表

1. **高橋幸利**、山崎悦子、久保田裕子、西村成子、角替央野、藤原建樹、シンポジウム 神経疾患と自己抗体、脳炎における抗 GluR 抗体の意義、第 48 回日本神経学会、2007 年 5 月 16 日-18 日、名古屋.
2. **高橋幸利**、てんかんと自己免疫、第 27 回日本小児神経学会東海地方会、2007 年 7 月 28 日、名古屋.
3. **高橋幸利**、山崎悦子、西村成子、角替央野、藤原建樹、急性非ヘルペス性脳炎-自己免疫的アプローチ-、シンポジウム「ADEM お

よび小児/若年女性に好発し痙攣重積を特徴とする急性非ヘルペス性脳炎特殊型」、第 12 回日本神経感染症学会学術集会、2007 年 10 月 12-13 日、福岡.

4. **高橋幸利**、てんかんの自己免疫的アプローチ、第 42 回日本小児神経学会近畿地方会、2007 年 10 月 20 日、高槻.
5. **高橋幸利**、山崎悦子、久保田裕子、西村成子、角替央野、藤原建樹、シンポジウム 一非ヘルペス性辺縁系脳炎 (NHLE) 再考 抗グルタミン酸受容体  $\epsilon 2$  抗体と辺縁系脳炎、第11回日本神経感染症学会、2006年10月13-14日、伊勢市.
6. 瀬川文徳、鈴木瑞枝、工藤洋祐、西岡昌紀、平田順一、児矢野 繁、黒岩義之、**高橋幸利**、精神、神経症状を呈した成人例におけるグルタミン酸受容体抗体の検討、第47回日本神経学会、2006年5月11-13日、東京.
7. **Takahashi Y**, et al.. Autoantibodies against NMDA-GluR epsilon 2 in patients with acute encephalitis. 26<sup>th</sup> International epilepsy congress. August 28-September 1 2005, Paris.
8. **高橋幸利**、他、慢性再燃性の経過をとる脳炎の臨床自己免疫学的検討、第108回日本小児科学会学術集会、2005年4月22-24日、東京.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
2008年3月18日現在なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

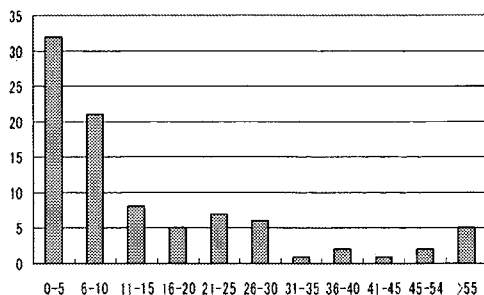


図1. 症例の発病年齢分布

A. てんかん発作評価

スコア	内容
0	日単位: 毎日発作がある
1	週単位: 週に数回発作がある
2	月単位: 月に数回発作がある
3	年単位: 年に数回発作がある(数年に一回も含める)
4	発作はない

C. 精神症状の評価表スコア

スコア	内容
0	精神症状のための日常生活が自立困難
1	精神症状はあるが日常生活は自立可能
2	精神症状はない

E. 運動障害の評価表スコア

スコア	内容
0	四肢麻痺
1	障害があるが自力移動可能(はいはい、はい歩きなど)
2	支えなく歩行できるが遅れない
3	運動障害はない

B. 知的障害の評価表スコア

スコア	内容
0	最重度(IQ/DD=19以下)
1	重度(IQ/DD=20-34)
2	中等度(IQ/DD=35-49)
3	軽度(IQ/DD=50-69)
4	境界(IQ/DD=70-79)
5	正常(IQ/DD≥80)

D. 記憶障害の評価表スコア

スコア	内容
0	記憶障害のための日常生活が自立困難
1	記憶障害はあるが日常生活は自立可能
2	記憶障害はない

図2 評価表

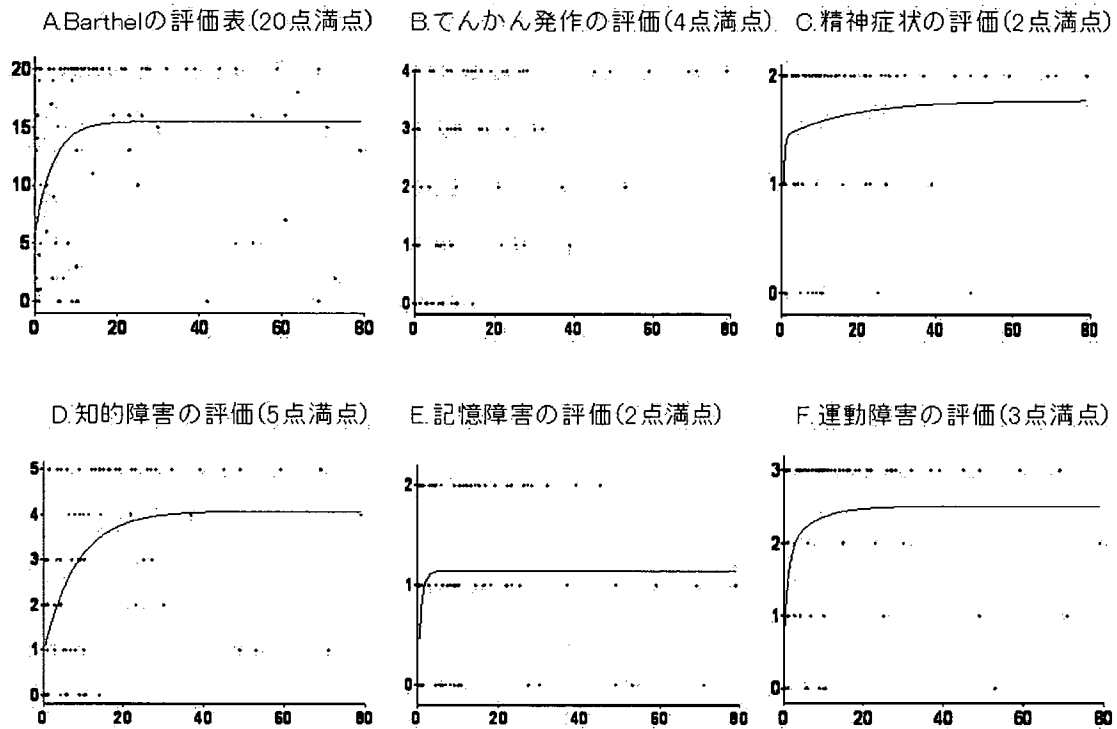


図3 発病年齢とADL・てんかん発作・精神症状・知的障害・記憶障害・運動障害の評価

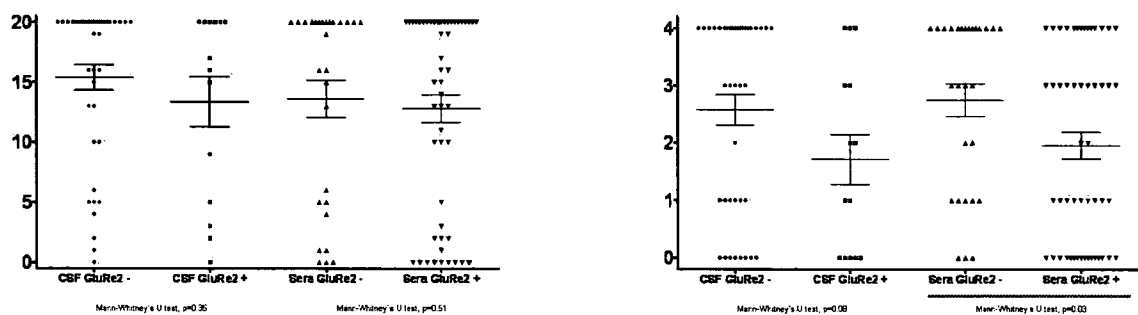


図4 Barthel indexと慢性期抗GluRe2抗体

図5. てんかん発作評価と慢性期抗GluRe2抗体

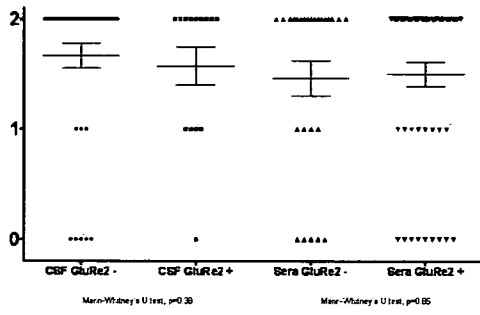


図6. 精神症状評価と慢性期抗GluRe2抗体

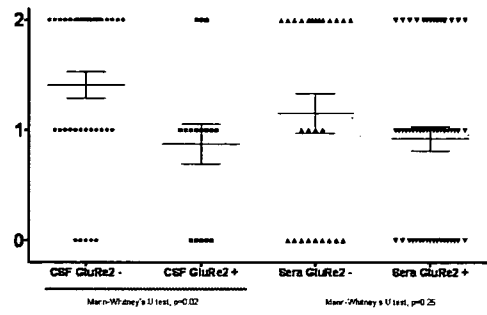


図8 記憶評価と慢性期抗GluRe2抗体

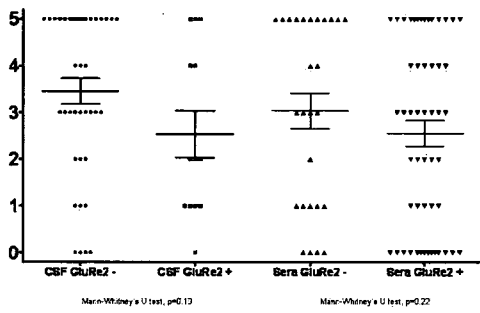


図7 知的機能評価と慢性期抗GluRe2抗体

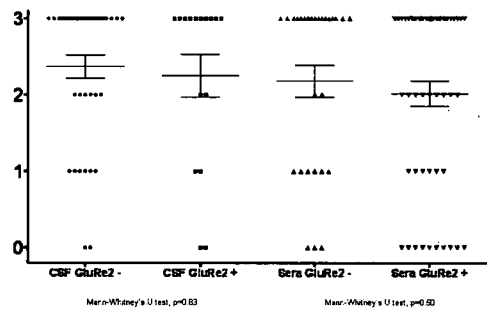


図9 運動機能評価と慢性期抗GluRe2抗体