

図10 ステロイドパルス治療の有無と後遺症評価

分担研究課題

抗神経抗体と臨床症候との関連、神経障害機序の解明

分担研究者 犬塚 貴 岐阜大学大学院医学系研究科 神経内科・老年学分野教授

研究要旨

- 1) 急性脳炎・脳症患者10例に対し血清・髄液中のNMDA型グルタミン酸受容体 (GluR) ϵ 2subunit に対する自己抗体を測定した。うち4例の患者の発症急性期髄液中にIgM型抗GluR ϵ 2抗体を認め、その後同抗体の陰性化を確認した。これら4症例は臨床および検査所見上、可逆性辺縁系脳炎の特徴を有した。IgM型抗GluR ϵ 2抗体陽性の患者血清を一次抗体とし、ラット脳を用いて施行した免疫組織化学的分析では海馬および大脳皮質の神経細胞体および樹状突起近位部が染色性を示した。
- 2) 抗GluR ϵ 2抗体陰性の非傍腫瘍性非ヘルペス性辺縁系脳炎 (non-paraneoplastic and nonherpetic limbic encephalitis: NPNHLE) 患者の血清を用い二次元免疫ブロッティングを施行し、ラット大脳に反応する自己抗体を検出した。その後、これらの抗体が認識する抗原蛋白につき高感度ナノLC-MS/MSシステムを用いて分析したところ4種類の抗原蛋白を同定した。
- 3) CNSループス患者6名と健常者12名の血清中に存在する抗神経抗体を二次元免疫ブロッティングにより検出した。一人あたりの抗体反応スポット数はCNSループス患者で約6~12個、健常者で約2~38個であった。そのうち健常者の血清に反応せずCNSループス患者の血清に反応した抗体反応スポットは9個であった。これらのスポットに対する質量分析の結果、6個の抗原蛋白を同定した。

A. 研究目的

免疫介在性脳炎・脳症の患者より抗神経抗体を検出し、その抗体の特異性につき検討する。

B. 研究方法

1) 対象は過去3年間で当院を受診した急性脳炎・脳症患者10例 (n=10, 男性:女性=4:6, 平均年齢=44歳, NPNHLE (non-paraneoplastic, non-herpetic limbic encephalitis)=4例, etiology-unknown meningoencephalitis=1例, anti-Hu antibody positive paraneoplastic limbic encephalitis=1例, bacterial meningoencephalitis=1例, MELAS=1例, cryptococcal meningoencephalitis=1例, ADEM=1例)。文書による患者もしくは家族の同意のもと血清・髄液を採取した。GluR ϵ 2分子全長を発現する培養細胞のホモジネートの上清を用いwestern blottingを施行した。その後、血清および髄液

のIgM抗GluR ϵ 2抗体が共に陽性を示した3例の血清を一次抗体として、ラット脳に対し免疫組織学的分析を加えた。

2) 臨床および検査所見よりNPNHLEと診断した22歳女性患者の血清を用い、ラット大脳ホモジネートをサンプルとして二次元免疫ブロッティングを施行し抗神経抗体を検出した。抗体の反応スポットと同じサンプルを用い二次元電気泳動で展開しCBB染色したゲル上のスポットとマッチングを行った。一致したスポットに対しゲル内トリプシン消化を行いnanoscale capillary liquid chromatography (LC) system (LV-VP, Shimadzu)およびion-trapを原理としたtandem mass spectrometer (LCQ Advantage max, Thermo electron)を組み合わせた高感度の質量分析システムを用い、そこから得られた結果を、データベース検索[Mass data収集ソフトXcalibur TM (Thermo finnigan), Mass data解析・蛋

白同定ソフトMASCOT (Matrix Science)]により抗神経組織抗体の認識抗原の同定を試みた。

3) アメリカリウマチ学会の診断基準を満たしたCNSループス患者6名と健常者12名の血清を用い、二次元免疫ブロッティングを施行した。抗体反応スポットのうち健常者の血清に反応せずCNSループス患者の血清に反応したスポットにつき質量分析を行い、抗神経抗体の認識抗原蛋白を同定した。

C. 研究結果

1) 4例 (NPNHLE=3例, etiology-unknown meningoencephalitis=1例) の発症急性期の髄液中にIgM抗GluRε2抗体を認め、全例ともその後陰性化した。4例はともに急性期に難治性の痙攣発作、幻覚や異常行動などの精神症状を呈し、後遺症として健忘および近時記憶障害を残した。一方運動機能や感覚系などに異常は残さなかった。

4例中3例にステロイド治療を施行したが、全3例で痙攣発作の減少と意識レベルの改善を認めた。

頭部MRI所見では3例で側頭葉内側面(2例が両側、1例が右側のみ)のT2/FLAIR/Diffusion画像における高信号を示し、1例では異常信号を認めなかった。全4例ともに急性期の浮腫性変化と慢性期における大脳皮質の萎縮性変化を呈した。急性期もしくは亜急性期のSPECT画像では3例で側頭葉内側の血流低下を1例で血流増加を認めた。この血流増加を認めた1例の慢性期(発症17ヵ月後)のSPECT画像では上記血流増加部位は低下を示した。また全4例で大脳皮質の斑状の血流低下を呈した。脳波では3例の一側側頭葉に棘波を、全4例で全般性徐波の混入を認め数週から数ヶ月間持続した。

髄液中IgM抗体が陽性を示した4例中3例において血清IgMおよびIgG抗体が陽性を示した。この3例の血清を用いた免疫組織化学的分析では3例全てで海馬および大脳皮質の神経細胞の細胞質と樹状突起近位部が染色された。

Western blottingに使用したのと同じ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。

2) 対象患者は1、頭部MRIで両側の海馬・扁桃体の異常信号域の出現。2、脳波にて右側頭葉の棘波の存在。3、難治性の痙攣発作、異常行動(ベットより立ち上がり口を開けたまま動かなくなる)、不安興奮状態、健忘・近時記憶障害、口をもぐもぐさせるような自動運動の出現。4、ステロイドパルス療法、IVIg療法などの抗免疫療法に反応。以上の臨床および検査所見を特徴とし髄液中HSV-PCRは陰性であり、その他の各種ウイルス抗体や全身の腫瘍検索にて異常を認めずNPNHLEと診断した。また抗SS-A抗体が+/-の他は各種膠原病マーカーは陰性で、血清および髄液中の抗GluRε2抗体も陰性であった。同患者の血清を用いた二次元免疫ブロッティングにより計7個のスポットを検出した。その後の解析でこの中の4個のスポットはBeta-actin, Alpha-actin-2, Peroxiredoxin-2, Phosphoglycerate mutase 1であることが判明した。

3) 一人あたりの抗体反応スポット数はCNSループス患者で約6~12個、健常者で約2~38個であった。そのうち健常者血清に反応せずCNSループス患者の血清に反応したスポットは9個であった。これらの抗体反応スポットに対し質量分析を施行した結果、Stress-70 protein, Rab GDP dissociation inhibitor alpha, Isocitrate dehydrogenase [NAD] subunit alpha, L-lactate dehydrogenase B chain, F-actin-capping protein subunit alpha-2, Rab GDP dissociation inhibitor betaの計6種類の蛋白を同定した。

D. 考察

1) 発症急性期に髄液中のIgM抗GluRε2抗体が陽性を示す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と考えられた。免疫組織学的に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。

ステロイド治療に対する反応性および免疫組織学的分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。

2) NPNHLEの病態の背景に自己免疫機序が示唆されているが、その詳細は不明である。今回同定された4つの認識抗原蛋白は、細胞骨格、細胞内酸化還元反応や糖代謝に関連する酵素であった。Phosphoglycerate mutase 1に関しては神経シナプスの細胞質分画に多く含まれ、シナプスの機能維持に重要な役割を担っているとする報告がある。一方Peroxiredoxin-2は血管内皮細胞で高発現し、内皮細胞を酸化ストレスから防御していることが報告されている。今後、その他のNPNHLE患者や健常者を含む多数例の血清を用いこれらの蛋白質を認識する自己抗体の特異性につき検討する必要がある。

3) CNSループスにおけるバイオマーカーの確立のためには、今回同定したこれらの抗原蛋白につき、さらに多数のコントロール血清を用いて疾患特異性を確認する必要がある。また今回検索範囲に入らなかったpH7以上の塩基性蛋白に対する検討が必要であると考えた。

E. 結論

1) 臨床および検査所見上、可逆性辺縁系脳炎と診断された急性脳炎症例の一部に発症急性期の髄液中にIgM抗GluRε2抗体が出現し後に陰性化する一群があると考えられた。今後は同抗体を有する急性脳炎に対し有効な治療法を確立するため、さらなる症例の蓄積と抗免疫療法の有効性に関する詳細な検討および分子細胞生物学的手法を用いた病態に及ぼす抗体のもつ直接的な役割の解明が必要であると考えられた。

2) NPNHLE患者の血清中より細胞骨格に関連する蛋白、細胞内酸化還元反応や糖代謝に関連する酵素の計4種類を同定した。今回の研究で用いた二次元免疫ブロットングならびに高感

度ナノLC-MS/MSシステムによる解析法は非常に有用であるものと考えられた。

3) 上記システムを用い健常者血清には存在せずCNSループス患者血清中に存在する抗神経抗体の認識抗原蛋白としてストレス蛋白、小胞輸送に関連する蛋白、ミトコンドリア代謝に関連する蛋白、解糖系酵素、細胞骨格に関連する蛋白の計6種類を同定した。

F. 研究発表

1, 論文発表

- Kimura A, Sakurai T, Suzuki Y, Hayashi Y, Watanabe O, Arimura K, Takahashi Y, Hozumi I, Inuzuka T: Autoantibodies against Glutamate Receptor ε₂-Subunit Detected in a Subgroup of Patients with Reversible Autoimmune Limbic Encephalitis. *Eur Neurol* 2007;58:152-158.
- Kimura A, Sakurai T, Tanaka Y, Hozumi I, Takahashi K, Takemura M, Saito K, Seishima M, Inuzuka T. Proteomic analysis of autoantibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus patient with white matter hyperintensities on brain MRI. *Lupus* 2008;17:16-20.
- Kimura A, Sakurai T, Koumura A, Suzuki Y, Tanaka Y, Hozumi I, Nakajima H, Ichiyama T, Inuzuka T: Longitudinal analysis of cytokines and chemokines in the cerebrospinal fluid of a patient with neuro-Sweet disease presenting with recurrent encephal meningitis. *Internal Medicine* 2008;47:135-141
- 林 祐一、松山善次郎、高橋幸利、脇田賢治、橋爪龍麿、木村暁夫、保住 功、村瀬全彦、犬塚 貴：抗グルタミン酸受容体δ2,ε2抗体をみとめた非ヘルペス性脳炎の1例 *臨床神経学* 2005;45:657-662.
- 木村暁夫、櫻井岳郎、香村彰宏、鈴木欣宏、田中優司、保住 功、犬塚 貴：多発ニューロパチーにて発症し、頭部MRI上対称性

びまん性病巣を呈したCNSループスの1例
Neuroimmunology 2006;14:169-174

- ・ 木村暁夫、保住 功、高橋幸利、犬塚 貴:抗GluRε2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 医学のあゆみ 2007;223;300-301.

2, 学会発表

- ・ 木村暁夫、林 祐一、鈴木欣宏、櫻井岳郎、永澤 守、脇田賢治、田中優司、保住 功、犬塚 貴. 抗GluRε2抗体陽性成人脳炎4例の臨床的検討 第46回日本神経学会総会 鹿児島 2005,5,25
- ・ 木村暁夫、櫻井岳郎、香村彰宏、鈴木欣宏、田中優司、保住 功、犬塚 貴. 多発ニューロパチーにて発症し、その後脳症を呈し頭部MRIにて対称性びまん性病巣を認めたSLEの1例: 第18回日本神経免疫学会学術集会 名古屋 2006,3,3
- ・ 木村暁夫、櫻井岳郎、香村彰宏、鈴木欣宏、田中優司、保住 功、犬塚 貴. 精神神経症状を合併した全身性エリテマトーデス(SLE)6例の臨床的検討 第47回日本神経学会総会 東京 2006,5,11
- ・ Kimura, T. Sakurai, A. Koumura, Y. Suzuki, Y Tanaka, I Hozumi, T Inuzuka. Longitudinal study of patient with neuro-Sweet disease presenting with recurrent encephal meningitis 第8回国際神経免疫学 名古屋 2006,10,18
- ・ 木村暁夫、櫻井岳郎、山田 恵、香村彰宏、林 祐一、田中優司、保住 功、犬塚 貴. CNS lupus患者における2D-immunoblotting, LC-MS/MSを用いた抗神経抗体認識抗原の解析. 第48回日本神経学会総会 名古屋 2007,5,16
- ・ 木村暁夫、香村彰宏、櫻井岳郎、鈴木欣宏、田中優司、保住 功、犬塚 貴. 非傍腫瘍性非ヘルペス性辺縁系脳炎患者における抗神経組織抗体の解析. 第19回日本神経免疫学会学術集会 金沢 2007,4,13

分担研究課題

非ヘルペス性辺縁系脳炎における抗VGKC抗体に関する研究

研究協力者 有村公良

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経病学・老年病学 准教授

研究要旨

抗VGKC抗体陽性（VGKC Ab+）非ヘルペス性辺縁系脳炎（NHLE）の本邦で発症頻度、臨床像について解析した。抗VGKC抗体の測定は、¹²⁵I-alpha-dendrotoxinを用いたRIA法でおこなった。NHLE60例中、12例で抗VGKC抗体400pM を超える強陽性を呈した。強陽性群は、壮年期発症で、亜急性の経過を呈していた。低ナトリウム血症については、7例で認められたが、SIA DHと判断された。約1/3の例で胸腺腫を合併していた。症状および抗体価は、ステロイド療法によく反応した。また、特筆すべき点として2例で再発・再燃が認められた。VGKC Ab+ NHLEは、免疫療法に反応し、比較的予後は良いものの、一過性の疾患ではなく、長期のフォローアップが必要であることが明らかになった。

研究協力者：研究協力者：渡邊 修、長堂竜
維（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神
経病学・老年病学）

¹²⁵I-alpha-dendrotoxinのmixtureに希釈した
患者血清を加え、インキュベート後、
ヒツジ抗ヒトIgG抗体を加え、免疫沈降をおこ
なった。

（倫理面への配慮）

A. 研究目的

自己抗体である抗VGKC抗体が関連する疾患として末梢神経の興奮性亢進を呈するIsaacs症候群（acquired neuromyotonia）が知られている。近年、記憶障害、見当識障害およびてんかん発作を起こす辺縁系脳炎の一部にもこの抗体に関連する一群が存在することが明らかになった。本邦における急性辺縁系脳炎の中で、本抗体陽性が関連する割合および本抗体が関連する辺縁系脳炎の臨床的特徴を明らかにする。

本研究は、鹿児島大学の倫理規定を遵守して行った。患者さんからは、各施設の主治医よりインフォームド・コンセントを得、同意を得られた場合にのみ研究をおこなった。

B. 研究対象および方法

対象は、NHLEの臨床診断で、平成17-19年11月に当科に血清が送付された60症例。コントロールとして、acquired neuromyotonia、および正常者各60例の血清を用いた。抗VGKC抗体の測定は、家兎脳ホモジネートと

C. 研究結果

NHLE群では、60例中、18例で陽性。そのうち12例は400pM を超えるHigh titerを呈した。抗VGKC抗体強陽性NHLEの臨床症状の特徴は、発症年齢は、34歳から82歳のレンジで、平均54.3歳。男女比は女性に多く、発症から入院までの期間の平均は約3ヶ月と亜急性の経過を呈していた。全例が、経過中に記憶障害を呈していた。てんかん発作または脳波異常は半数で認められた。髄液細胞は、一例で軽微な増多が認められ、髄液蛋白の軽度上昇が3例で認められた。

MRIの特徴は、FLAIRおよびT2強調画像が高信号。造影効果は1例のみで認められ、一部の症例で微小出血を示唆するT1強調画像高信号が認められた。また、2例で、複数回の施行にかかわらず異常が認められなかった。

4例で胸腺腫を合併し、1例で悪性リンパ腫を合併していた。

低ナトリウム血症を呈した7例では、低下した血漿浸透圧にかかわらず、尿の不適切な濃縮が行われていることより、臨床的にSIADHと診断しえた。

11か月後の再燃例と3年後の再発例が存在した。抗体価は、臨床症状に先行して、治療に反応して低下した。とりわけステロイドパルス療法および後療法としてのプレドニゾン漸減療法に反応を示した。

D. 考察

本研究と既報のオックスフォードおよびメイヨーの症例群との比較では、男女比に違いがあるものの、入院までの期間、低ナトリウム血症、MRI異常の頻度は大差がなかった。三つの研究の共通項より、VGKCAb+NHLEは、壮年期発症で亜急性の経過をたどり、高率に低ナトリウム血症を合併し、ステロイド治療によく反応するという特徴が明らかになった。

E. 結論

今回の検討で、抗VGKC抗体陽性非ヘルペス性辺縁系脳炎の以下の特徴が明らかになった。1)

亜急性の臨床経過をたどる。2) 髄液は、著明な炎症所見を呈さない。3) 低ナトリウム血症の原因はSIADH。4) 胸腺腫合併など自己免疫的側面。5) 治療においては、パルス療法および後療法としてのプレドニゾン漸減療法によく反応する。6) 再発・再燃症例が存在する。抗VGKC抗体陽性辺縁系脳炎は、当初、英国のグループで提唱された疾患概念であるが、人種的相違や地理的差異を超えて、本邦でもある頻度で発症していることが明らかになった。ステロイド治療、血漿交換および免疫グロブリン大量療法などの免疫療法に反応し、比較的予後の

良い本抗体陽性辺縁系脳炎を鑑別するのは、臨床的に重要である。本研究により、末梢並びに中枢神経系の過剰興奮性を特徴とする抗VGKC抗体症候群のスペクトラムの拡がりが見らるる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 渡邊 修、有村公良: Isaacs症候群治療の第1選択はEBM 神経疾患の治療 2007-2008 岡本幸市・棚橋 紀夫・水澤英洋 中外医学社10-414 2007
2. 渡邊 修、有村公良: 抗VGKC抗体と非ヘルペス性辺縁系脳炎. 医学のあゆみ, 223 (4): 281-285, 2007
3. 長堂竜維、渡邊修、有村公良: ニューロミオトニア, *Clinical Neuroscience*, 25 (7): 777-780, 2007.
4. 有村公良、渡邊 修、長堂竜維: 抗K⁺チャネル (VGKC) 抗体に関する神経疾患のスペクトラム. *臨床神経*, 47(11): 845-847, 2007
5. Hiraga A, Kuwabara S, Hayakawa S, Ito S, Arimura K, Kanai K, Yonezu T, Hattori T. Voltage-gated potassium channel antibody-associated encephalitis with basal ganglia lesions. *Neurology*. 2006; 66:1780-1781.
6. Arimura K, Ng AR, Watanabe O. Immune-mediated potassium channelopathies. *Suppl Clin Neurophysiol*. 2006; 59: 275-282. Review.
7. Tomohiko Ohshita, Hideshi Kawakami, Hirofumi Maruyama, Tatsuo Kohriyama, Kimiyoshi Arimura, Masayasu Matsumoto. Voltage-gated potassium channel antibodies associated limbic encephalitis in a patient with invasive thymoma. *J Neurol Sci* 2006; 250 : 167-9
8. A Kurono, K Arimura, O. Watanabe, H Tomimitsu, T Nagado, Y Sonoda, M Kameyama, M Osame. IgM-containing fraction suppressed voltage-gated potassium channels in acquired neuromyotonia. *Acta Neurol Scand* 2006; 113 (3): 185-188

2. 学会発表

1. 渡邊 修、有村公良、長堂竜維、納 光弘 抗VGKC抗体陽性非ヘルペス性辺縁系脳炎の臨床像について、第19回 日本神経免疫学会学術集会、金沢 2007 4月
2. 渡邊 修、長堂竜維、有村公良 本邦における抗VGKC抗体陽性非ヘルペス性辺縁系脳炎 第48回日本神経学会総会、名古屋 2007 5月

3. Watanabe O, Nagado T, Matsuura E, Osame M, Arimura K. Anti-voltage gated potassium channel (VGKC) antibodies associated limbic encephalitis in Japan: clinical presentation and patch-clamp study. 8th International Congress of Clinical Neurophysiology, Edinburgh, Scotland, UK. 2006

H. 知的財産権の出願・登録状況
特許取得：なし
実用新案登録：なし

分担研究課題

辺縁系脳炎の登録基準の作成と抗グルタミン酸受容体抗体陽性例の臨床的研究

分担研究者 湯浅 龍彦

国立精神・神経センター国府台病院神経内科 部長

研究要旨

- 1) 自己抗体が関与する辺縁系脳炎（脳症）の新たな分類案を提案した。
- 2) 本研究班で実施する症例登録の基準案を分担作成した。
- 3) 抗グルタミン酸受容体自己抗体陽性例の臨床例（統合失調症と診断された小児の2症例、抗GluR2抗体、抗Aqp4抗体、抗NAE抗体など複数の抗体が陽性であった2例）を報告し、抗GluR2抗体の意義について考察した。

研究協力者：根本英明¹⁾、渡邊京太²⁾、早川達朗³⁾、本田和弘¹⁾（¹⁾ 国立精神・神経センター国府台病院神経内科、²⁾ 国立精神・神経センター国府台病院児童精神科、³⁾ 国立精神・神経センター国府台病院精神科）

A. 研究目的

辺縁系を侵す脳炎・脳症の原因は多彩である。本研究班では、特に各種の自己抗体が関与する疾患の研究を目指している。その際にまず問題になるのは、辺縁系脳炎（脳症）のそれぞれの疾患の定義と分類をどうするかである。そこで、本研究では、辺縁系脳炎の新たな概念の定義と分類試案を作成し、臨床例から抗グルタミン酸受容体自己抗体の意義を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

本研究班の過去3年間の活動で得られた結果を総合しながら、辺縁系脳炎の最新の概念を整理して、新たな分類案を提案した。また、抗グルタミン酸受容体自己抗体陽性例の臨床例を通して、抗GluR2抗体の意義について

考察した。

（倫理面への配慮）

症例は氏名や患者番号など個人を特定しえる情報を隠して検討した。グルタミン酸受容体自己抗体の測定に当たっては、家人より規定の承諾書を用い、承諾を得た。

C. 研究結果

- 1) 自己免疫性辺縁系脳炎の新たな枠組み

ここでは、2003年に提案した案を基にして過去3年間の進歩を勘案して大幅な改定を行った。

辺縁系脳炎の原因には、大きく分けて、(A) ウイルス、(B) 自己抗体の係る病態、そして(C) 所属不明に分けられる。

(A) ウイルス性辺縁系脳炎 (LEVI: limbic encephalitis by viral infection):

単純ヘルペスウイルス以外にも、HHV-6 (human herpes virus 6) [10] や La Crosse virus、帯状疱疹ウイルス、エンテロウイルスなど、いくつかの

(B) の自己抗体の係る病態を以下の3群に分類した。即ち、

①傍腫瘍性辺縁系脳炎(paraneoplastic limbic encephalitis: PNLE): 担癌患者における、癌の直接浸潤によらない自己免疫が関与する辺縁系脳炎をいう。

②自己免疫疾患に関連する辺縁系脳炎(limbic encephalitis with autoimmune disease: LEAD); SLEやSjogren症候群、RAあるいは、橋本脳症などの自己免疫疾患を有する患者に辺縁系脳炎をここに分類する。主要な自己免疫性疾患に関連する辺縁系脳炎もここに属す。

③自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎(autoantibody-mediated acute reversible limbic encephalitis: AMEDARLE); 我々の最初の考えでは抗GluR ϵ 2抗体関連性辺縁系脳炎がこのカテゴリーの代表格である。その後、胸腺腫を伴わない抗VGKC抗体陽性の辺縁系脳炎や抗NMDAR抗体陽性例が報告され、特に後者では卵巣奇形種を伴わないものは、ここに分類される。

(C) 位置付けが不明な辺縁系脳炎(limbic encephalitis etiology not determined: LE-END); LE-ENDはその名の表すとおり、臨床的に辺縁系の症状を呈するものや画像的に辺縁系に病変を認めるもののうち、原因が特定できないものをここにまとめる。ここには、楠原・庄司らのacute LE(ALE)の一部、飯塚らの急性瀰漫性リンパ球性髄膜脳炎の一部、若年女性に好発する非ヘルペス性辺縁系脳炎(AJFNE)の一部が含まれる。

2) 本研究班で実施する症例登録の基準案(抜粋)

*傍感染性辺縁系脳炎・脳症または⑤その他・分類不能の特徴を有する症例

<概念> 亜群のうち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。

<特徴> ①臨床の特徴: 比較的若年(女性>男性)を冒す(但し、年齢基準は設けない)。感冒様症状などの前駆症状が見られることが多い。急性・亜急性に発症する脳炎、脳症である。辺縁系症状を有する。

②検査の特徴: 髄液の軽度の異常(細胞数と髄液蛋白軽度上昇)。MRIの異常(辺縁系に異常所見を認めることがある)。

③ 物学的な特徴: 抗GluR ϵ 2抗体が証明されることがある。髄液のウイルス培養陽性・PCR陽性にてウイルス直接 CNS 侵襲が証明された症例・傍腫瘍性機転がある場合は除く。

3) 抗グルタミン酸受容体自己抗体関連症例

症例1&症例2: 統合失調症が疑われた小児の2例、11歳と13歳男児、いずれも統合失調症を疑われて当院精神科、児童精神科に入院。積極的に本症を疑わないと診断が遅れることになる。髄液検査では1例は細胞増多があったが、1例は性状であり、抗体価の上昇が診断根拠となったが、抗GluR ϵ 2抗体は急性期には出現せず遅れて陽性となった。小児と成人では抗体の出現時期と態様に差がある。ステロイドパルスが奏功したが、症状は遷延した。

症例3: 症例は28歳女性。抗GluR ϵ 2抗体と抗N/AE抗体のダブル陽性例。出産後1ヶ月で統合失調症様の精神症状で発症し、甲状腺機能亢進と抗TPO抗体陽性から橋本病・橋本脳症が疑われた若年女性例。メルカゾール内服にて甲状腺機能は改善したが、精神症状は改善しなかった。急性期の血清および髄液の抗GluR ϵ 2抗体が陽性で、かつ血清の抗NAE(N末端 α -enolase)抗体も陽性であった。自己抗体介在性辺縁系脳炎と橋本脳症のオーバーラップ症例と考えた。

D. 考察

従来はウイルスによる一次性脳炎の考え方が主流であった辺縁系脳炎に、様々な自己抗体が関与するということが認識されるようになった意義は大きい。それは、診断と治療に大きな変革をもたらすことが期待されるからである。事実臨床現場ではそのように動きつつある。その中で本研究班の果たす指導的な役割の意義は大きい。わが国の動きと連動して、米国でも抗NMDAR抗体陽性例が注目されるようになり、ここでは卵巣奇形種との係わりが論じられていて、それはわが国では若年女性に多いとされていた、抗グルタミン酸受容体自己抗体陽性例との関わりという点からも注目されるのである。

抗グルタミン酸受容体自己抗体の意義については、今後も症例を重ねて検証する必要がある。今回取り上げた、小児の統合失調症疑診例は、極めて教訓的であり、しかし、橋本脳症に出現した抗グルタミン酸受容体自己抗体の意義は、未だ不明である。また、NMO症例に現れた抗Aqp4抗体陽性と、抗グルタミン酸受容体自己抗体の併存例における緩やかな臨床経過が示唆する所は、抗グルタミ

ン酸受容体自己抗体が組織障害にのみ作用するばかりでなく、ある状況では、つまり、細胞表面の受容体を挟んで競合的に作用する時には障害緩和に作用する可能性があるかも知れないということなのかもしれない。このように本抗体の真の意義については今後更なる検討を要すものである。

E. 結論

本研究の3年間を通して、辺縁系脳炎の新たな定義と、疾患分類の枠組み、登録基準が設定出来た。また、個別の症例研究を通して、抗体のもつ意義について、診断マーカーとしての意義はみとめるものの、病態の機序への係わりの解釈に於いては未だ不明の多い。

F. 研究発表

1. 湯浅龍彦, 根本英明、辺縁系脳炎の概念の変遷、CLINICAL NEUROSCIENCE.
2. 湯浅龍彦、自己抗体が介在する急性脳炎・脳症の意義. 医学のあゆみ、2007; 223 (4) : 263-234.

G. 知的財産権の出願等：特になし。

分担研究課題

奇形腫に伴う傍腫瘍性辺縁系脳炎および限局性脳炎の臨床病理学的検討

分担研究者 熊本 俊秀 大分大学医学部 教授

研究要旨

比較的特異な臨床所見を示す2つの脳炎の臨床病理学的検討を行った。奇形腫に伴う辺縁系脳炎の自験例を含む報告31例の検討では、若年女性に多く、臨床症状はほぼ共通し、血中、髄液中のEFA6A、NMDAR、またはGluRの各抗体が陽性で、腫瘍摘出や免疫療法で著しく改善する。本症の臨床像を示す若年女性の脳炎では、早期に奇形腫の検索を進める必要がある。また、限局性病変を伴う無菌性髄膜脳炎の3例について臨床病理学的検討を行った。3例とも類似した臨床および画像所見を示し、病理所見から血管炎、血管症による虚血病変やウイルスの直接感染ではなく免疫機序が考えられた。

A. 研究目的

辺縁系脳炎や限局性脳炎には、ヘルペス脳炎の他、それ以外のウイルス感染、自己免疫疾患に伴うもの、傍腫瘍性などが原因として知られている。なかでも、近年、腫瘍摘出術により症状の改善を認める奇形腫による傍腫瘍性と考えられる辺縁系脳炎^{1~4)}と限局性の病変を呈する脳炎の一群の存在が知られており、これらの特異な脳炎の臨床像を確立し、病態を明らかにすることは極めて重要である。我々は前縦隔奇形腫の摘出により著明な症状の改善みた辺縁系脳炎を経験し、これを含めた過去の報告例の臨床的検討を行った。また、当科に入院した脳炎のうち限局性病変を呈する髄膜脳炎の臨床・画像所見の特徴を明らかに病理組織学的所見をもとにその病態を検討した。

B. 研究方法

1) 奇形腫を伴う傍腫瘍性辺縁系脳炎の臨床

的検討

2007年11月までに国内外で報告された自験例1例を含む奇形腫を伴う傍腫瘍性辺縁系脳炎31例の臨床症状、髄液所見、画像所見、治療法、

腫瘍の部位、病理組織所見、自己抗体、後遺症について検討した。

2) 限局性の病変を呈する無菌性髄膜脳炎の臨床的検討

2000年から2006年までに大分大学医学部附属病院神経内科に入院し、無菌性髄膜脳炎と診断された患者のうち、限局性病変を呈した3例について臨床症状、血液および髄液検査、頭部MRI、SPECT、治療、予後を検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、大分大学医学部倫理研究審査委員会の承認を得て行った。また、文書による説明同意を得て自己抗体を測定した。

C. 結果

1) 奇形腫を伴う傍腫瘍性辺縁系脳炎の臨床

的検討

自験例：症例は22歳、女性。一晚中壁に向かって話しかける、独笑などの精神症状に続いて、意識障害と全身性の痙攣重積状態になり当科に入院した。入院後、難治性の痙攣重積状態は長期間にわたって持続し、抗てんかん薬に抵抗性で、人工呼吸器管理下に大量チアミラール療

法を行った。経過中、前縦隔奇形腫が認められ、数ヵ月後に腫瘍摘出を行ったところ、術後、経口てんかん薬のみで痙攣抑制が可能となり、意識レベルも改善し、会話可能にまでなった。血中・髄液中の既知の抗神経抗体は陰性だが、小脳顆粒細胞に陽性反応がみられた。以上より、前縦隔奇形腫に伴う傍腫瘍性辺縁系脳炎と診断した。血中・髄液中の抗グルタミン酸受容体 (GluR) 抗体 (血清IgM ε 2, IgM δ 2, IgG δ 2 ; 髄液IgM δ 2) は病初期に陽性だったが、経過中に陰性化した。

自験例を含む奇形腫に伴う辺縁系脳炎の臨床的検討:これまで報告のあった奇形腫に伴う傍腫瘍性辺縁系脳炎について臨床的検討を行ったが、比較的共通した臨床像を呈示することが示された。すなわち、①全例が10～30歳代 (平均26.3歳) の若年女性、②精神症状、痙攣、不随意運動、意識障害、記憶障害の順に頻度が高く、通常の辺縁系脳炎症状に加えて不随意運動や自律神経症状を伴う (図1)、③精神症状では異常言動、幻覚、妄想が多く、強直性、間代性、強直間代性などの全般性痙攣が多い、④口・顔面の不随意運動が多くみられる。⑤痙攣重積に対する鎮静や中枢性低換気により70%で人工呼吸管理を必要とする、⑥髄液検査では軽度の単核球主体の細胞増多がみられるが、蛋白は正常のことが多い (図2)、⑦頭部MRIでは約半数が正常であるが、異常所見を認めるものは側頭葉または前頭葉にT2強調およびFLAIR画像で高信号域を示す、⑧ステロイド、免疫グロブリン、血漿交換などの免疫療法や腫瘍摘出術が有効であり、後遺症は35%に認められるものの軽症であり、植物状態や死亡例は3例のみであった、⑨前縦隔の奇形腫は僅か2例しか報告はないが、臨床症状は卵巣のものと違いはなく、組織型は成熟型が63%、未熟型が37%で、前者が後者より後遺症が少なかった (図3)、⑩自己抗体は、抗EFA6A抗体、抗NMDAR抗体、抗GluR抗体が多く、既存の抗神経抗体はほとんど陰性であった (図4)、⑪海馬の細胞膜が陽性となることが多いのに対して、自験例では小脳顆粒細胞が陽性であった。

2) 限局性の病変を呈する無菌性髄膜脳炎の臨床的検討

症例は、62歳、78歳、71歳のいずれも男性で、既往歴では各々慢性肝炎、糖尿病、胃潰瘍を認めた。3例の臨床症状および検査所見のまとめは下記の通りである。すなわち、全例とも発熱、頭痛を契機に発症し、神経学的に意識障害、左半側空間無視、半盲、失行などを認めた。病変は、全例とも共通して右側頭後頭葉に限局する病変を認めた。血液検査では、血液学的に炎症所見に乏しかった。乳酸・ピルビン酸は、正常であり、抗核抗体、ANCA、抗サイログロブリン抗体、抗マイクロゾーム抗体、各種ウイルス抗体価に異常を認めなかった。髄液検査では症例2例のみで細胞増多と蛋白上昇を認めた。細菌・好酸菌培養は陰性であり、各種ウイルス抗体価に有意な上昇はなく、単純ヘルペス・水痘・帯状疱疹ウイルス、ヒトヘルペスウイルス6、サイトメガロウイルスのPCRは、すべて陰性であった。画像所見では、急性期にT2強調画像とFLAIR画像で皮質を主体とする高信号と浮腫を認め、皮質や髄膜にGd造影効果を認めた。脳血流SPECTでは、病変部の血流が増加した。慢性期には、皮質下白質が高信号となり、萎縮による側脳室下角の開大を認め、脳血流SPECTでは病変部の脳血流が低下した。(図5) 血中抗GluR抗体は、2例でIgG ε 2、1例でIgG δ 2抗体が陽性であったが、髄液抗体は陰性であった。脳腫瘍との鑑別が非常に困難であり脳生検を施行された1例では、病理組織学的には、血管周囲の炎症細胞浸潤、神経貪食像や壊死ではなく、軽度のミフログリアの浸潤とアストロサイトの増生を認めるのみであった。治療は、2例にステロイド治療、1例にアシクロビルの投与を行い、予後は2例で見当識障害が残存した。

D. 考察

前縦隔奇形腫に伴う傍腫瘍性辺縁系脳炎は腫瘍摘出により著しく症状が改善した。傍腫瘍性脳炎は一般に原発腫瘍に対する治療を行っても、脳炎の改善度は低いが、奇形腫に伴ったものは腫瘍の摘出を含め原発巣に対する治

療により脳炎症状の改善に有効であることが多く、自己抗体の検索とともに積極的な治療を行う必要がある。

今回検討した奇形腫に伴う傍腫瘍性辺縁系脳炎は発生部位の違いにかかわらず、ほぼ共通した臨床的特徴を示した。また、若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎(AJFNHE)に類似しており、その異同が問題となる。IizukaらのAJFNHEの4例での検討では3例に卵巣奇形腫が指摘され、亀井らのAJFNHEの12例の検討では2例に卵巣奇形腫認め、AJFNHEの中に卵巣奇形腫に伴って発症する一群が存在する可能性が考えられている^{2, 3)}。AJFNHEおよび奇形腫に伴う傍腫瘍性辺縁系脳炎では各々GluR ϵ 2やNMDARのNR1/NR2 heteromersに対する抗体が疾患特異的に検出され、また、腫瘍組織中にもNR2 subunitsを認める¹⁾ことが報告され、ともに病態とともに自己免疫機序が関与し、とくに抗NMDAR抗体がその中心をなすことが示唆されている¹⁾。しかし、抗GluR ϵ 2抗体は、同抗体が陽性であった症例で腫瘍成分に反応を示さなかったため疾患特異性はないとする報告もある⁴⁾。いずれにしても2つの疾患は臨床症状および病態は類似しているが、奇形腫を伴う点で区別されると考えられた。また、自験例においても抗NMDAR抗体を検討する必要があるが、この抗体は海馬神経細胞に陽性反応がみられている。しかし、自験例の血清および髄液の免疫染色では過去の報告と異なり小脳顆粒細胞が陽性であったことから、新たな抗体が関与している可能性も考えられた。

今回提示した限局性病変を呈した3例の無菌性髄膜脳炎は、臨床症状と画像所見に多くの共通点がみられた。臨床的には、半側空間無視、半盲、失行などの皮質症状を認め、病変が右側頭後頭葉に限局していた。画像所見では、急性期に大脳皮質の炎症や浮腫を主体とし、次第に白質の二次性変性を生じ、慢性期に萎縮を認めた(図5)。ヘルペスをはじめ各種ウイルス抗体価およびPCRはすべて陰性であり、大脳皮質症状は見られたが、痙攣は全経過を通じて認めなかった。また、病理所見では軽度のミフログリ

アの浸潤とアストロサイトの増生を認めるのみであった。この結果から病態機序としては、血管炎や血管症などによる虚血病変やウイルスの直接感染ではなく、自己抗体やサイトカインを介した免疫機序が考えられた。

さらに画像所見の経過は、小児で見られるRasmussen脳炎に類似した。Rasmussen脳炎は、小児期に発症し、感染や炎症の先行があり、難治性のてんかんと大脳半球障害による認知機能および神経障害を特徴とする疾患である。神経症状は、数ヶ月から数年かけて、緩徐に進行する。頭部MRIでは、早期に大脳皮質の腫脹とT2強調画像の高信号を認め、慢性期には萎縮を示し、脳血流SPECTでは、急性期に病変部の血流が増加する。病理組織学的には、慢性炎症性病変を認め、機序として、GluR ϵ 2, GluR3, acetylcholine receptor alpha7 subunit, munc-18の各抗体による免疫機序が報告されている⁵⁾。自験例では2例で血中の抗GluR ϵ 2抗体の存在を認めた。Rasmussen脳炎の成人発症例も報告されており⁶⁾、GluR ϵ 2が病態に関与している可能性がある。

E. 結論

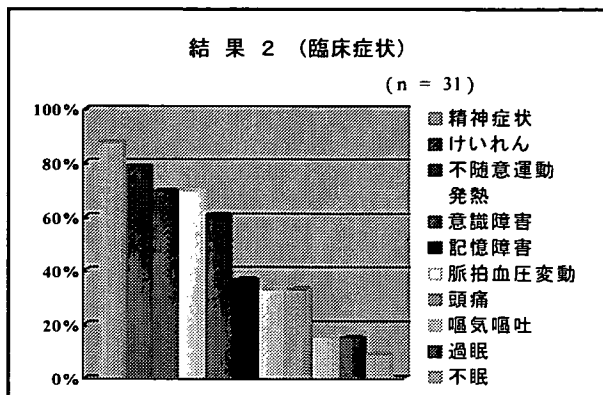
1) 奇形腫に伴った傍腫瘍性辺縁系脳炎は、若年女性に好発し、精神症状、意識障害、不随意運動、自律神経症状および中枢性低換気など臨床症状は類似し、血液や髄液のEFA6A, NMDAR, またはGluRの各抗体が陽性で、免疫療法や腫瘍摘出が極めて有効である。本疾患の臨床像示す若年女性の脳炎においては、早期に奇形腫の検索を進める必要がある。

2) 限局性病変を呈した3例の無菌性髄膜脳炎は、感染症状が先行し、血液検査で炎症所見が軽度であり、急性期は大脳皮質の炎症と浮腫が主に主体であり、次第に白質病変が出現し、慢性期に限局性の脳萎縮をきたすことが特徴であった、病理所見からは自己免疫機序が考えられ、ステロイド治療により軽快した。

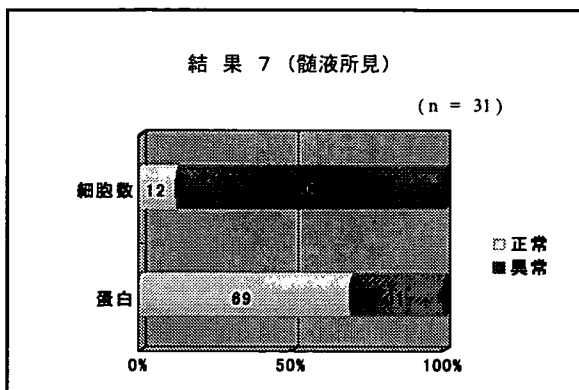
参考文献

1. Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, et al:

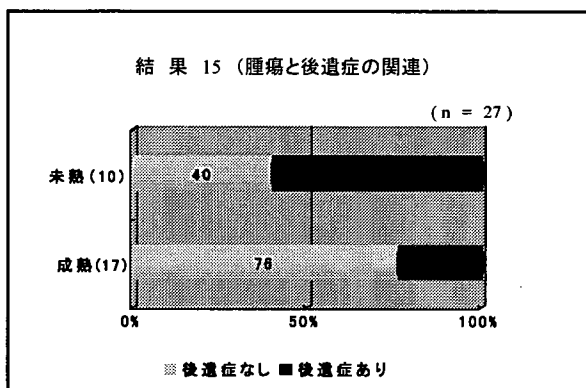
- Paraneoplastic
anti-N-methyl-D-aspartate receptor
encephalitis associated with ovarian
teratoma. *Ann Neurol.* 2007; 61:25-36.
2. Iizuka T, Sakai F, Ide T, et al: Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. *Neurology.* 2008;70:504-511.
 3. 森田昭彦、亀井 聡、平良直人ら: 若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎 (Acute Juvenile Female Non-Herpetic Encephalitis; AJFNHE) : 卵巣奇形腫との関連についての検討. *Neuroinfection(会)* 2007;12:208.
 4. Okamoto S, Hirano T, Takahashi Y, et al: Paraneoplastic limbic encephalitis caused by ovarian teratoma with autoantibodies to glutamate receptor. *Intern Med* 2007;46:1019-1022.
 5. 高橋利幸、松田一己、西村成子ら: Rasmussen脳炎と抗神経抗体. *神経内科* 2003;59:38-44.
 6. McLachlan RS, Girvin JP, Blume WT, et al: Rasmussen's chronic encephalitis in adults. *Arch Neurol* 1993;50:269-274.
 7. Lagrange AH, Blaivas M, Gomez-Hassan D, et al: Rasmussen's syndrome and new-onset narcolepsy, cataplexy, and epilepsy in an adult. *Epilepsy Behav* 2003;4:788-792.
- F. 研究発表
1. 論文発表
 - 1) Kimura A, Ueyama H, Kimura N, Fujimoto S, Kumamoto T: Progressive multifocal leukoencephalopathy in an HTLV-I carrier. *Clin Neurol Neurosurg* 2006;108:768-771.
 - 2) Okazaki T, Kumamoto T, Uemura J, Arakawa R, Kimura N, Hazama Y, Nakamura K, Tanaka K, Takahashi T: Paraneoplastic limbic encephalitis with mediastinal teratoma (submitting)
 2. 学会発表
 - 1) 岡崎敏郎、軸丸美香、大林光念、植村順一、宇津宮香苗、堀之内英雄、荒川竜樹、上山秀嗣、熊本俊秀: 前縦隔腫瘍の合併を認めた急性辺縁系脳炎の一例. 第169回日本神経学会九州地方会、2005. 3. 19、久留米
 - 2) 軸丸美香、岡崎敏郎、植村順一、加隈香苗、堀之内英雄、大林光念、熊本俊秀、宮脇美千代、河原克信、高橋幸利、田中恵子: 前縦隔奇形腫摘出により著明な症状の改善を認めた傍腫瘍性辺縁系脳炎. 第10回日本神経感染症学会、2005. 10. 20、東京.
 - 3) 木村成志、安部芳武、迫 祐介、花岡拓哉、中村憲一郎、荒川竜樹、堀之内英雄、熊本俊秀: 限局性の病変を呈した脳炎の臨床的検討. 第11回日本神経感染症学会、2006. 10. 14、伊勢.
 - 4) 花岡拓哉、岡崎敏郎、迫 祐介、中村憲一郎、木村成志、荒川竜樹、熊本俊秀: 限局性の病変を呈する無菌性髄膜脳炎の臨床的検討. 第48回日本神経学会総会、2007. 5. 16、名古屋.
 - 5) 花岡拓哉、加隈香苗、麻生泰弘、増田曜章、岡崎敏郎、迫 祐介、荒川竜樹、木村成志、熊本俊秀: 単核球優位の脳脊髄液細胞数増加を呈した細菌性髄膜炎の一例. 第12回日本神経感染症学会、2007. 10. 12、福岡.
- G. 知的財産権の出願・登録状況
なし



【図 1】



【図 2】

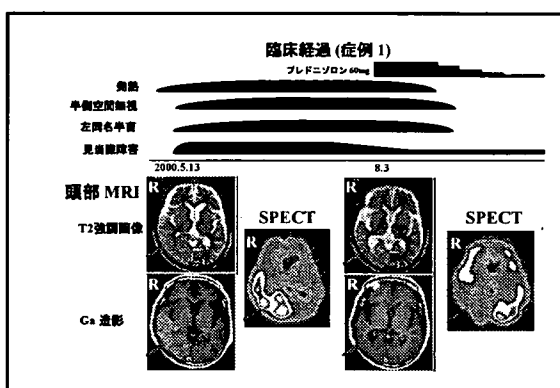


【図 3】

結果 17 (自己抗体)

自己抗体	陽性/測定
抗EFA6A抗体	2/2例
抗NMDAR抗体	12/12例
抗GluR抗体	2/2例
抗VGKC抗体	1/16例
抗Yo抗体	2/21例
抗Ri抗体	1/20例
抗Hu抗体	0/25例
抗Tr抗体	0/24例
抗Ma抗体	2/23例
抗CV2抗体	0/23例
Amphiphysin抗体	0/20例

【図 4】



【図 5】

分担研究課題

傍腫瘍性神経症候群の診断と発症要因の検討

分担研究者 田中 恵子

国立病院機構西新潟中央病院 統括診療部・神経部長

研究要旨

傍腫瘍性神経症候群（paraneoplastic neurological syndrome: PNS）は悪性腫瘍患者の1%前後に発症するまれな疾患である。本症の多くの例で腫瘍と罹患神経組織に反応する特徴的な自己抗体が産生され、診断に有用である。我々は抗体による特異的診断システムを構築し、診断確定例について免疫学的背景を検討し、PNSでは、制御性T細胞の機能分子の発現に異常があることを報告した。さらにその結果として生じうるリンパ球の機能動態を検討する目的で、PNS患者血清中のサイトカインパターンを解析し、抗体産生系の亢進、細胞傷害性T細胞増加、腫瘍増大を反映するサイトカイン群の増加が認められた。

研究協力者：谷 卓（国立病院機構西新潟中央病院神経内科）

A. 研究目的

脳炎・辺縁系脳炎の症候を呈し、傍腫瘍性神経症候群（PNS）が考えられた例について、PNSで認められる各種抗神経抗体を検討した。また、PNSの宿主要因を明らかにする目的で、末梢性自己免疫寛容に重要な働きをするCD4⁺CD25^{high}制御性T細胞（Treg; regulatory T cell）の解析し、PNSにおける宿主要因としてTregの機能異常を解析した。さらにその結果として生じる、免疫動態を明らかにするため、PNS患者血清中のサイトカインパターンを解析した。

B. 研究方法

本邦諸施設から抗神経抗体解析を目的に当施設に寄せられた血清について、Hu/Yo/Ri/CRMP-5/Ma-2/amphiphysin/VGCC/VGKC抗体の有無を検討した。さらにHu/Yo/VGCC抗体陽性例については、患者末梢血で免疫寛容に重要な働きをするCD4⁺CD25^{high}制御性T細胞

（Treg）分画において機能遺伝子のmRNA発現を定量的に解析し検討を加えた。また、各抗体陽性の多数例について、Bio-Plex

Suspension Array System を用いて、27種のサイトカイン/ケモカインの定量を行った。

（倫理面への配慮）

各因子測定のための血液採取に関しては、目的・方法について詳細な説明を行い、同意を得た。

C. 研究結果

抗体陽性者は延べ16例で、1) Hu抗体 6例（6/93, 肺小細胞癌 4, うち1例でVGCC抗体陽性LEMSを合併, 肺小細胞癌以外の肺癌 2例), 2) amphiphysin抗体 1例（1/93, 胆管癌), 3) CRMP-5抗体1例（1/10, 肺小細胞癌), 4) VGKC抗体 3例（3/41, 卵巣癌 1 unknown 2), 5) VGCC抗体 5例（5/41, 肺小細胞癌 2 うちLEMS合併2例, 肺小細胞癌以外の肺癌 2 うちLEMS合併1例, unknown 1)であった。

Treg を多く含む CD4⁺CD25^{high}CD62L^{high} 分画において機能遺伝子発現を定量的に解析したも

のでは、神経症状のない SCLC 群に比べ PNS 群で複数の Treg 機能遺伝子で mRNA の発現低下を認めた。

測定したサイトカンのうち、Hu-PNSで増加し癌のみの例との間で優位差を認めたものは FGF basicのみであり、Yo-PNSで増加し癌のみの例との間で優位差を認めたものは IL-5であった。また、Hu-PNSで増加しYo-PNSとの比較で優位差が見られたものは FGF basicおよび PDGF-bbであった。

D. 考察

Hu-PNSおよびYo-PNSでは神経症状発症早期から高力価の自己抗体が産生される。今回の結果は、抗体産生系の亢進を反映するサイトカイン群の増加が認められたことから、PNSでは免疫制御系の破綻により過剰な免疫応答が生じていることが確認された。またHu-PNSとYo-PNS間での差違は、Hu-PNS群で、腫瘍増生時に産生されるサイトカインの増加が高度であることから、Hu抗体を生じる背景に腫瘍予後の不良な肺小細胞癌があることと関連があるものと考えられた。

E. 結論

PNSでは免疫制御系の破綻により過剰な免疫応答が生じていることが確認された。またHu-PNSとYo-PNS間での差違は、Hu-PNS群で、腫瘍増生時に産生されるサイトカインの増加が高度であることから、Hu抗体を生じる背景に腫瘍予後の不良な肺小細胞癌があることと関連があるものと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. K. Tanaka, T. Tani, M. Tanaka, T. Saida, J. Idezuka, M. Yamazaki, M. Tsujita, T. Nakada, K. Sakimura, M. Nishizawa : Anti-aquaporin 4 antibody in Japanese multiple sclerosis with long spinal cord lesions. *Multiple Sclerosis* 2007, 13: 850-855
2. Y. Nakatani, K Kawakami, T Nagaoka, I

Utsunomiya, K Tanaka, H Yoshino, T Miyatake, K Hoshi, K. Taguchi: Ca²⁺ channel currents inhibited by serum from select patients with Guillain-Barre syndrome. *Eur Neurol* 57:11-18,2007.

3. Tanaka K, Sato A, Kasuga K, Kanazawa M, Yanagawa K., Umeda M, Tada M Tanaka M., and Nishizawa M.:Chronic myositis with cardiomyopathy and respiratory failure associated with mild form of organ-specific autoimmune diseases *Clin Rheumatol* 26:1917-1919, 2007
4. M. Kanazawa, T. Shimohata, K. Tanaka, M. Nishizawa: Clinical features of patients with myasthenia gravis associated with autoimmune diseases *Eur J Neurol* 2007 doi:10.1111/j.1468-1331.2007.01978.x
5. K Okada, S Tsuji, K Tanaka: Intermittent intravenous immunoglobulin successfully prevents relapses of neuromyelitis optica. *Int Med* 46:1671-1672,2007
6. Terajima K, Matsuzawa H, Tanaka K, Nishizawa M, Nakada T.: Cell-oriented analysis *in vivo* using diffusion tensor imaging for normal-appearing brain tissue in multiple sclerosis. *NeuroImage* 37:1278-1285,2007
7. 石原智彦、小澤鉄太郎、根本麻知子、新保淳輔、五十嵐修一、田中恵子、西澤正豊：イヌ回虫性脊髄炎の1例。 *日本内科学会雑誌* 96(1) : 141-143, 2007
8. 下畑享良、高堂祐平、寺島健史、塚田弘樹、下条文武、田中恵子、西澤正豊：抗レトロウイルス薬多剤併用療法 (HAART) 中に lower body parkinsonism の増悪を認めた HIV 脳症の1例。 *脳神経* 58(6) : 495-499, 2006
9. Tada M, Shimohata T, Tada M, Oyake M, Igarashi S, Onodera O, Naruse S, Tanaka K, Tsuji S, Nishizawa M.:Long-term therapeutic efficacy and safety of low-dose tacrolimus (FK506) for myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 2006;247:17-20
2. 学会発表

1. 田中恵子 多発性硬化症における抗アクア
ポリン4抗体の診断的意義. 第48回日本神経
学会総会シンポジウム 2007年5月16日

2. K. Tanaka, T. Tani , M. Nishizawa , J. Idezuka,
M.Tanaka, T.Saida, K.Sakimura : Anti-aquaporin
4 antibody in optic-spinal form of multiple
sclerosis International congress of
neuroimmunology (Nagoya) 2006.10

3. K. Tanaka , T. Tani , M. Tanaka, T. Saida, J
Idezuka, M. Nishizawa, K. Sakimura:
Anti-aquaporin 4 antibody in Japanese optospinal
multiple sclerosis ECTRMS (Madrid) 2006

G. 知的財産権の出願・登録状況
特許取得：なし
実用新案登録：なし

分担研究課題

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎における髄液サイトカイン
および血清MMP-9、TIMP-1解析

分担研究者 古川 漸 山口大学大学院医学系研究科小児科学分野 教授

研究要旨

【目的】非ヘルペス性急性辺縁系脳炎（NHALE）における免疫病態を髄液サイトカイン解析および血清matrix metalloproteinase-9（MMP-9）とtissue inhibitor of metalloproteinase-1（TIMP-1）の面から検討した。

【方法】髄液サイトカイン解析：対象はNHALE12例。疾患コントロール群として単純ヘルペス脳炎13例。方法は凍結保存髄液を用いてinterferon- γ （IFN- γ ）、tumor necrosis factor- α （TNF- α ）、interleukin-2（IL-2）、IL-4、IL-6、IL-10をcytometric bead arrayで、soluble TNF receptor 1（sTNFR1）をELISA法で測定した。血清MMP-9、TIMP-1解析：対象はNHALE 6例。方法は急性期の血清MMP-9およびTIMP-1値をELISA法で測定した。

【成績】髄液サイトカイン解析：NHALE群のIL-6、IL-10およびHSE群のIL-6、IL-10、IFN- γ 、sTNFR1値は正常対照群に比し有意に高値だった。NHALE群とHSE群の比較では、IFN- γ 、sTNFR1値が後者で有意に高値だった。血清MMP-9、TIMP-1解析：NHALE群の血清MMP-9値、TIMP-1値、MMP-9/TIMP-1比は正常対照群に比し、有意に高値だった。

【考察】髄液サイトカイン解析：NHALE群ではIFN- γ の上昇がないことよりウイルス主体の病態は否定的である。またNHALE群で髄液sTNFR1値の上昇を認めなかったことは組織破壊が顕著でないことを示唆し、HSE群に比し予後が良好なこととの関連が考えられた。血清MMP-9、TIMP-1解析：MMP-9/TIMP-1比上昇は血液脳関門機能の低下を示唆し、末梢血中の免疫担当細胞の中樞神経系内への侵入を容易にし、中樞神経系内炎症を促進しやすい状態と考えられた。

【結論】NHALEの病態におけるサイトカインおよびMMP-9、TIMP-1の関与が示唆された。

分担研究者：庄司紘史、国際医療福祉大学 リハビリテーション学部教授、研究協力者：市山高志、山口大学大学院医学系研究科小児科学分野講師

A. 研究目的

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎（NHALE）の病態は明らかでない。有効な治療法開発のために病態解明は重要である。本症の免疫病態を髄液サイトカイン解析および血清matrix metallo-

proteinase-9（MMP-9）とtissue inhibitor of metalloproteinase-1（TIMP-1）の面から検討した。

B. 研究方法

髄液サイトカイン解析：

対象はNHALE12例（男性5例、女性7例；14～82歳、平均47歳）。疾患コントロール群として単純ヘルペス脳炎13例（男児8例、女児5例；2