

6~76歳、平均54歳)。方法は凍結保存髄液を用いてinterferon- γ (IFN- γ)、TNF- α 、interleukin-2 (IL-2)、IL-4、IL-6、IL-10をcytometric bead arrayで、sTNFR1をELISA法 (Bender Medsystems社) で測定した。検定はMann-Whitney検定で行った。

血清MMP-9、TIMP-1解析：

NHALE 6例 (男性3例、女性3例；12~49歳、平均32歳)。方法は急性期の血清MMP-9およびTIMP-1値をELISA法 (Amersham Biosciences社) で測定した。検定はMann-Whitney検定で行った。

(倫理面への配慮)

検体採取に際し、患者か保護者の同意を得た。また結果を発表する際には氏名は公表しないことから本研究の対象患者の人権は擁護されるものとする。

C. 研究結果

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値は非感染性非炎症性神経疾患 (コントロール群) に比して有意に高値だった。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 (IFN- γ : $p = 0.014$; sTNFR1 : $p = 0.011$) (図1)。IL-6、IL-10値は両群間で有意差を認めなかった。TNF- α 、IL-2、IL-4値は両群とも有意な上昇を認めなかった。

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 314.9 ± 75.3 ng/ml ($p = 0.0001$)、 263.0 ± 108.1 ng/ml ($p = 0.0117$)、 1.37 ± 0.63 ($p = 0.0266$) といずれの項目も正常対照群に比し、有意に高値だった (図2)。

D. 考察

髄液サイトカイン解析：

NHALE群およびHSE群とも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の有意な上昇を認め、中枢神経系内での炎症の存在を示唆した。NHALE群で抗ウイルス作用を有するIFN- γ 上昇を認めなかったことはウイルス主体の病態でないことが示唆された。組織障害性の強い炎症性サイトカインであるTNF- α の真の生物学的活性を示すとされるsTNFR1値は画像上も組織破壊が顕著なHSE群で上昇し、NHALE群では上昇を認めなかった。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は脳の血管基底膜の主要構成成分であるコラーゲンIVを分解する。一方、TIMP-1はMMP-9活性を阻害する。従って血液脳関門 (BBB) に対し、MMP-9は攻撃因子、TIMP-1は防御因子である。NHALE急性期での血清MMP-9およびMMP-9/TIMP-1比高値はBBB機能の低下を示唆した。血清TIMP-1値も有意に高値であり、BBB機能を保護するための防御反応が示唆された。BBB機能の低下は末梢血中の免疫担当細胞の中枢神経系内への侵入を容易にし、中枢神経系内炎症を促進しやすい状態と考えられた。

E. 結論

NHALEの炎症病態過程でのサイトカインおよびMMP-9、TIMP-1の関与が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ichiyama T, Ueno Y, Hasegawa M, Ishikawa Y, Matsubara T, Furukawa S. Intravenous immunoglobulin does not increase Fc γ RIIB expression in monocytes/macrophages du

- ring acute Kawasaki disease. *Rheumatology* 2005; 44: 314-317.
- 2) Ichiyama T, Yoshitomi T, Nishikawa M, Saito K, Matsubara T, Furukawa S. Analysis of cytokine levels in cerebrospinal fluid in mumps meningitis: comparison with echovirus type 30 meningitis. *Cytokine* 2005; 30: 243-247.
- 3) Maeba S, Ichiyama T, Ueno Y, Makata H, Matsubara T, Furukawa S. Montelukast inhibits NF- κ B activation and proinflammatory molecules. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94: 670-674.
- 4) Matsubara T, Ichiyama T, Furukawa S. Immunological profile of peripheral blood lymphocytes and monocytes/macrophages in Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol* 2005; 141: 381-387.
- 5) Ichiyama T, Ueno Y, Hasegawa M, Makata H, Matsubara T, Furukawa S. Cysteinyl leukotrienes induce monocyte chemoattractant protein 1 in human monocytes/macrophages. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 1214-1219.
- 6) Ichiyama T, Morishima T, Suenaga N, Kajimoto M, Matsubara T, Furukawa S. Analysis of serum soluble CD40 ligand in patients with influenza virus-associated encephalopathy. *J Neurol Sci* 2005; 239: 53-57.
- 7) Matsufuji H, Ichiyama T, Isumi H, Furukawa S. Low-dose carbamazepine therapy for benign infantile convulsions. *Brain Dev* 2005; 27: 554-557.
- 8) Ichiyama T, Kajimoto M, Suenaga N, Maeba S, Matsubara T, Furukawa S. Serum levels of matrix metalloproteinase-9 and its tissue inhibitor (TIMP-1) in acute disseminated encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* 2006; 172: 182-186.
- 9) Ichiyama T, Siba P, Suarkia D, Reeder J, Takasu T, Miki K, Maeba S, Furukawa S. Analysis of serum and cerebrospinal fluid cytokine levels in subacute sclerosing panencephalitis in Papua New Guinea. *Cytokine* 2006; 33: 17-20.
- 10) Ishizu T, Minohara M, Ichiyama T, Kira R, Tanaka M, Osoegawa M, Hara T, Furukawa S, Kira J: CSF cytokine and chemokine profiles in acute disseminated encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* 2006; 175: 52-58.
- 11) Matsubara T, Hasegawa M, Shiraishi M, Hoffman HM, Ichiyama T, Tanaka T, Ueda H, Ishihara T, Furukawa S: A severe case of chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2314-2320.
- 12) Makata H, Ichiyama T, Uchi R, Takekawa T, Matsubara T, Furukawa S: Anti-inflammatory effect of intravenous immunoglobulin in comparison with dexamethasone in vitro: implication for treatment of Kawasaki disease. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2006; 373: 325-332.
- 13) Asada K, Ichiyama T, Sekino T, Okuda H, Okuno F, Furukawa S. A case of Fanconi-like syndrome caused by aminoglycoside followed by Fanconi syndrome caused by valproic acid. *Case Reports and Clinical Practice* 2006; 7: 193-195.
- 14) Hasegawa S, Oda Y, Ichiyama T, Hori Y, Furukawa S. Ginkgo nut intoxication in a 2-year-old male. *Pediatr Neurol* 2006; 35: 275-276.
- 15) Ichiyama T, Siba P, Suarkia D, Reeder J, Takasu T, Miki K, Kira R, Kusuhara K, Hara T, Toyama J, Furukawa S: Serum leve

- ls of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 in subacute sclerosing panencephalitis. *J Neurol Sci* 2007; 252: 45-48.
- 16) Kajimoto M, Ichiyama T, Suenaga N, Matsufuji H, Akashi A, Furukawa S. A girl with West syndrome associated with mosaic Down syndrome. *Brain Dev* 2007; 29: 447-449.
- 17) Ryozaawa M, Matsubara T, Ichiyama T, Umeda K, Furukawa S. Clinical sepsis in neonates is responsible for the lower prevalence of developing allergy. *Pediatr Int* 2007; 49: 15-18.
- 18) Ichiyama T, Kajimoto M, Hasegawa M, Hashimoto K, Matsubara T, Furukawa S. Cysteinyl leukotrienes enhance TNF- α -induced matrix metalloproteinase-9 in human monocytes/macrophages. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 608-614.
- 19) Kajimoto M, Ichiyama T, Akashi A, Suenaga N, Matsufuji H, Furukawa S. West syndrome associated with mosaic Down syndrome. *Brain Dev* 2007; 29: 447-449.
- 20) 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.
- 21) Hotta N, Ichiyama T, Shiraishi M, Takakawa T, Matsubara T, Furukawa S. NF- κ B activation in peripheral blood mononuclear cells of children with sepsis. *Crit Care Med* 2007; 35: 2395-2401.
- 22) Ichiyama T, Suenaga N, Kajimoto M, Tohyama J, Isumi H, Kubota M, Mori M, Furukawa S. Serum and CSF levels of cytokines in acute encephalopathy following prolonged febrile seizures. *Brain Dev* 2008; 30: 47-52.
- 23) Ichiyama T, Matsushige T, Kajimoto M, Tomochika K, Matsubara T, Furukawa S. Dexamethasone decreases cerebrospinal fluid soluble tumor necrosis factor receptor 1 levels in bacterial meningitis. *Brain Dev* 2008; 30: 95-99.
- 24) Suenaga N, Ichiyama T, Kubota M, Isumi H, Tohyama J, Furukawa S. Roles of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 in acute encephalopathy following prolonged febrile seizures. *J Neurol Sci* 2008; 266: 126-130.
- 25) Honda R, Ichiyama T, Maeba S, Sunagawa S, Furukawa S. Male siblings with tibial-metacarpal type of chondrodysplasia punctata without maternal factors. *Brain Dev* in press
- 26) Asada K, Ichiyama T, Okuda Y, Okino F, Hashimoto K, Nishikawa M, Furukawa S. Cytokine levels in sputum of patients with tracheostomy and profound multiple disabilities. *Cytokine* in press
- 27) Ichiyama T, Matsushige T, Siba P, Suarukia D, Takasu T, Miki K, Furukawa S. Cerebrospinal fluid levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 in subacute sclerosing panencephalitis. *J Infect* in press
- 28) Shiraishi M, Ichiyama T, Matsushige T, Iwaki T, Iyoda K, Fukuda K, Makata H, Matsubara T, Furukawa S. Soluble tumor necrosis factor receptor 1 and tissue inhibitors of metalloproteinases-1 in hemolytic uremic syndrome with encephalopathy. *J Neuroimmunol* in press

2. 学会発表

- 1) Ichiyama T, Hasegawa M, Ueno Y, Kaneko M, Matsubara T, Furukawa S. Intravenous immunoglobulin inhibits nuclear factor- κ

B activation and affects Fc γ receptor expression in monocytes/macrophages. The 8th International Kawasaki Disease Symposium. San Diego. 2005. 2. 17-20

2) 市山高志、伊住浩史、松藤博紀、末永尚子、松重武志、古川 漸. インフルエンザ脳症の型別サイトカイン解析. 第108回日本小児科学会学術集会. 東京. 2005. 4. 22-24

3) 市山高志、西河美希、綿野友美、末永尚子、松藤博紀、松原知代、古川 漸. ムンプス髄膜炎とエコーウイルス30型髄膜炎の髄液中サイトカインの解析. 第47回日本小児神経学会. 熊本. 2005. 5. 19-21

4) 市山高志、金子美保、松原知代、古川 漸. NF- κ B活性化およびCD16 (Fc γ RIII) 発現抑制に対する免疫グロブリン製剤とステロイド薬の比較. 第25回日本川崎病研究会. 東京. 2005. 10. 14-15

5) 市山高志、末永尚子、梶本まどか、松原知代、古川 漸. インフルエンザ脳症における血清soluble CD40 ligand値の臨床的意義. 第10回日本神経感染症学会. 東京. 2005. 10. 20-21

6) 市山高志、末永尚子、梶本まどか、松原知代、古川 漸. インフルエンザ脳症における血清soluble CD40 ligand値の臨床的意義. 第37回日本小児感染症学会. 三重. 2005. 11. 11-12

7) 市山高志、梶本まどか、末永尚子、前場進治、松原知代、古川 漸. 急性散在性脳脊髄炎におけるblood-brain-barrier機能. 第109回日本小児科学会学術集会. 金沢. 2006. 4. 21-23

8) 市山高志、末永尚子、梶本まどか、吉良龍太郎、原 寿郎、遠山 潤、松原知代、古川 漸. 亜急性硬化性全脳炎におけるblood-brain

-barrier機能. 第47回日本小児神経学会. 浦安. 2006. 6. 1-3

9) 市山高志、梶本まどか、末永尚子、松原知代、古川 漸. インフルエンザ脳症における血清MMP-9およびTIMP-1の動態. 第11回日本神経感染症学会. 三重. 2006. 10. 13-14

10) 市山高志、長谷川真成、真方浩行、松原知代、古川 漸. 単球/マクロファージのcysteinyl leukotriene受容体機能—TNF- α によるMMP-9産生に対する影響—. 第56回日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京. 2006. 11. 2-4

11) 市山高志、梶本まどか、末永尚子、松原知代、古川 漸. インフルエンザ脳症における血清MMP-9およびTIMP-1の動態. 第38回日本小児感染症学会. 高知. 2006. 11. 10-11

12) 市山高志、長谷川真成、真方浩行、松原知代、古川 漸. 単球/マクロファージのcysteinyl leukotriene受容体機能—TNF- α によるMMP-9産生に対する影響—. 第43回日本小児アレルギー学会. 千葉. 2006. 11. 25-26

13) 市山高志、松重武志、梶本まどか、友近喜代子、松原知代、古川 漸. 細菌性髄膜炎におけるdexamethasone療法時の髄液中soluble TNF receptor 1とinterleukin-6の動態. 第39回日本小児感染症学会. 横浜. 2007. 11. 9-11

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

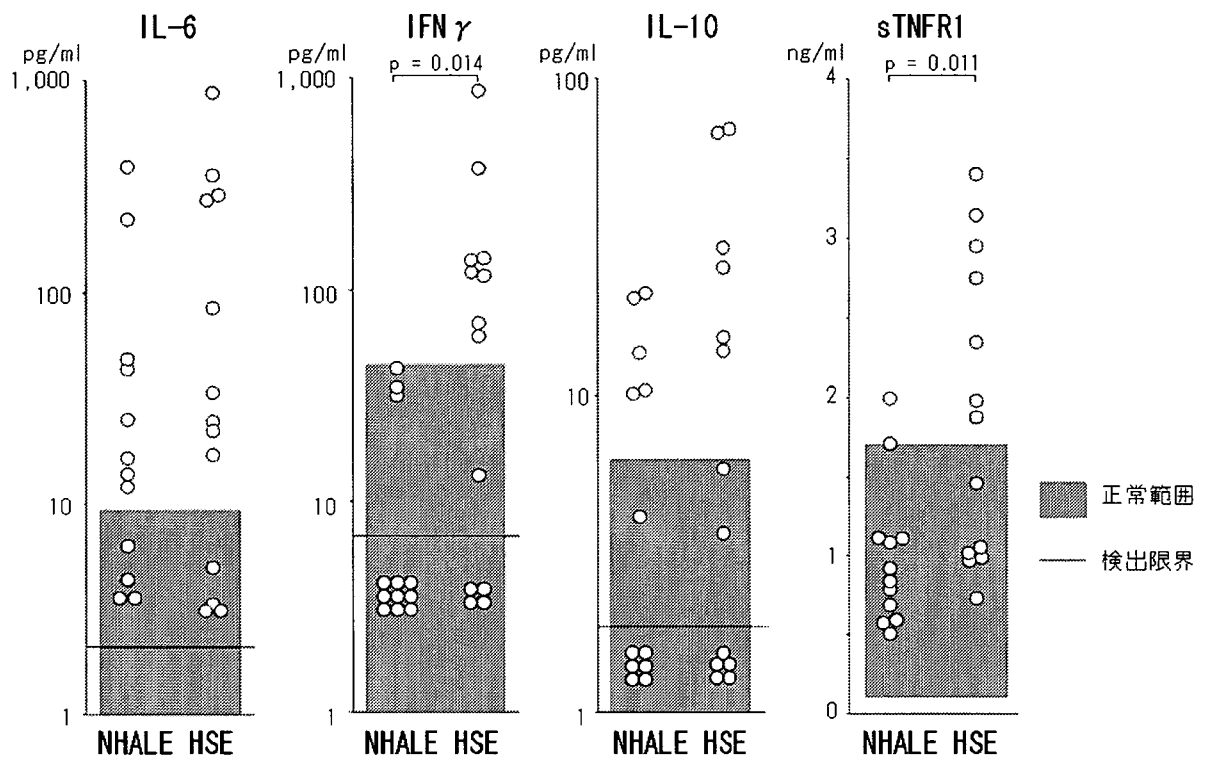


図1. NHALEとHSEにおける髄液IL-6, IFN γ , IL-10, sTNFR1値

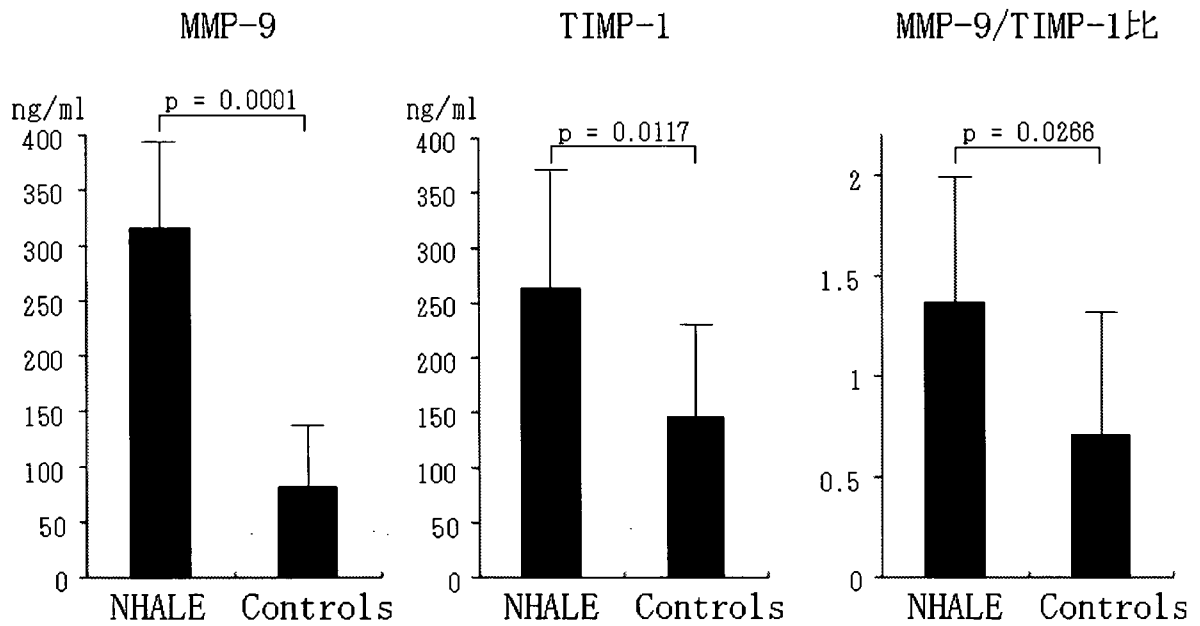


図2. NHALEにおける血清MMP-9、TIMP-1、MMP-9/TIMP-1比

分担研究課題

非ヘルペス性辺縁系脳炎における髄液中ケモカインの解析

研究協力者 中嶋 秀人

清恵会病院内科 部長（大阪医科大学第一内科）

研究要旨

ケモカインは炎症部位への細胞浸潤に作用する白血球遊走因子であると共に様々の免疫調節機能を有しており、感染・炎症性脳疾患においても種々のケモカインがその病態に関与していると考えられる。今回、非ヘルペス性辺縁系脳炎の髄液を用いてIL-8, MIP-1 α , RANTES, IP-10, MCP-1, sTNF-R1など7つのケモカイン, サイトカインを測定。非ヘルペス性辺縁系脳炎とヘルペス脳炎, 無菌性髄膜炎, 脱髄性疾患・急性散在性脳脊髄炎とのケモカイン・サイトカイン値を比較した。NHLE, HSE, AM間では, IL-8とsTNF-R1ではNHLEで高値を, MIP-1 α , RANTESではAMが高くなる傾向が見られたが, ケモカインの上昇パターンに明らかな偏りは認められなかった。また, 抗GluR抗体陽性群と陰性群との比較では, 全ての項目で陰性群に比し陽性群で高くなる傾向が認められた。NHLEには自己免疫が関与する症例が多く存在すると考えられるが, 原因, 病態は多岐にわたる。ケモカインの上昇パターンと各種自己抗体の有無との関連について検討することも今後の課題と考える。

A. 研究目的

近年、非ヘルペス性辺縁系脳炎報告に抗グルタミン受容体抗体(抗GluR抗体)やKチャンネルに対する抗体(抗VGKC抗体)など自己抗体の検出例があり注目される。その病態としてウイルス直接侵襲以外に、傍感染性、傍腫瘍性、全身性膠原病に伴う脳炎・脳症などが自己免疫の関与が想定され、ケモカイン・サイトカインの解析を通して免疫学的検討を行うことは、非ヘルペス性辺縁系脳炎の病態を検討する上で意義がある。

今回われわれは非ヘルペス性辺縁系脳炎の髄液を用いてIL-8, MIP-1 α , RANTES, IP-10, MCP-1, sTNF-R1など7つのケモカイン, サイトカインとこれらケモカインに影響を与える因子として酸化ストレスを考え、酸化ストレスマーカーの一つである8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG)を測定した。ケモカインと髄液細胞数との相関性、非ヘルペス性辺縁系脳炎とヘルペス脳

炎、無菌性髄膜炎、脱髄性疾患・急性散在性脳脊髄炎とのケモカイン・サイトカイン値を比較し、非ヘルペス性辺縁系脳炎における髄液中の各種ケモカインの意義と疾患鑑別の可能性について検討した。また、各種ケモカインに対応するケモカインレセプターの解析として、無菌性髄膜炎と多発性硬化症患者について末梢血T細胞表面ケモカインレセプター発現率を測定し比較検討した。

B. 研究方法

対象は非ヘルペス性辺縁系脳炎(NHLE) 9例、ヘルペス脳炎(HSE) 6例、無菌性髄膜炎(AM) 5例、急性散在性脳脊髄炎(ADEM) 5例、非炎症性神経疾患(NIND) 9例。いずれも大阪医科大学第一内科入院中に患者の同意のもと髄液を採取して一般検査施行後に-80℃保存した検体を使用した。ケモカインとサイトカインの測定はIL-8, MIP-1 α , R

表1. 各疾患のケモカイン・サイトカイン濃度

	Chemokines・Cytokines (pg/ml)							
	IL-8	sTNF-R1	MIP-1 α	RANTES	IP-10	MCP-1	GM-CSF	8-OHdG
NHLE	251.9 \pm 135.1	835.2 \pm 188.5	31.0 \pm 29.7	30.82 \pm 51.8	1366 \pm 1106	1133 \pm 260.9	ND	ND
HSE	125.3 \pm 102.7	717.1 \pm 223.9	18.6 \pm 8.1	30.82 \pm 32.6	885.8 \pm 1048	880.7 \pm 315.0	ND	ND
AM	237.4 \pm 56.3	766.5 \pm 171.0	87.5 \pm 91.4	172.5 \pm 137.9	595.2 \pm 205.4	1183 \pm 198.0	ND	ND
ADEM	120.2 \pm 85.7	806.6 \pm 106.0	35.1 \pm 16.5	48.80 \pm 66.2	2136 \pm 752.6	229.9 \pm 130.1	ND	ND
NIND	23.1 \pm 10.7	408.6 \pm 60.6	1.4 \pm 2.8	1.4 \pm 1.9	371.6 \pm 69.1	453.4 \pm 309.0	ND	ND

ANTES, IP-10, MCP-1, sTNF-R1, GM-CSFの7項目について、さらに酸化ストレスマーカーとして8-OHdGをELISAキット(Endogen, R&D)を用いて、一次抗体吸着した98-wellELISAプレートに髄液50 μ lを添加。二次抗体反応後に発色反応を行いマイクロプレートリーダーにて吸光度を測定してケモカイン濃度(pg/ml)を求めた。末梢血T細胞表面ケモカインレセプター発現率の測定は、ヘパリン処理した末梢血単核細胞をFITCもしくはPE標識の抗CD3抗体, 抗CD4抗体, 抗CD8抗体, 抗CXCR3抗体, 抗CCR5抗体, 抗CCR3抗体, 抗CCR4抗体を用いて、3カラーフローサイトメトリー法にて各ケモカインレセプターを発現しているCD4 T細胞, CD8 T細胞の比率を測定した。

(倫理面への配慮)

同意を得られた症例について検体採取を行い、研究を行った。

C. 研究結果

非ヘルペス性辺縁系脳炎, ヘルペス脳炎, 無菌性髄膜炎, 急性散在性脳脊髄炎, 非炎症性神経疾患の髄液中IL-8, MIP-1 α , RANTES, IP-10, MCP-

1, sTNF-R1, GM-CSF, 8-OHdGを測定し比較検討したところ, GM-CSFと8-OHdG以外の項目において, 非ヘルペス性辺縁系脳炎, ヘルペス脳炎, 無菌性髄膜炎, 急性散在性脳脊髄炎の4群はいずれも測定可能で(表1), 中枢内の炎症, 自己免疫機序による病態を反映していると考えられた。

全対象を用いてケモカインと髄液細胞数との相関をみたところIL-8とMIP-1 α には髄液細胞数との相関性を認めた(図1)。ケモカインの上昇パターンとして急性散在性脳脊髄炎ではIP-10が最も高く, 逆にMCP-1は最も低下した(図2)。これまで多発性硬化症の解析に於いてTh1関連ケモカイン(IP-10など)が上昇し, Th2関連ケモカイン(MCP-1)が低下することが報告されているが, 急性散在性脳脊髄炎と多発性硬化症には脱髄性疾患としてTh1に関連した共通の病態があると考えられた。非ヘルペス性辺縁系脳炎, ヘルペス脳炎, 無菌性髄膜炎の3群間では, MIP-1 α , RANTESでは無菌性髄膜炎が高値を(図3), IL-8では非ヘルペス性辺縁系脳炎で高くなる傾向が見られたが(図4), ケモカインの上昇パターンに明らかな偏りは認められなかった。

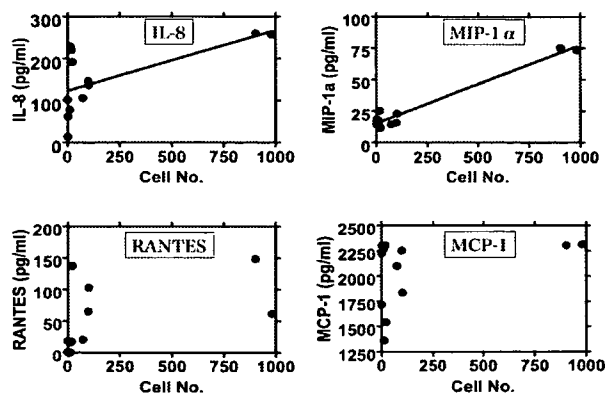


図1. ケモカイン濃度と髄液細胞数との相関

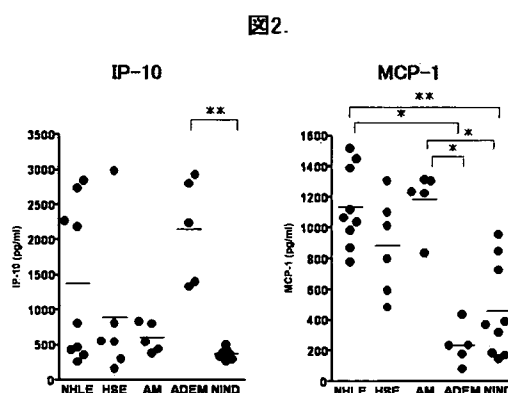


図2.

図3.

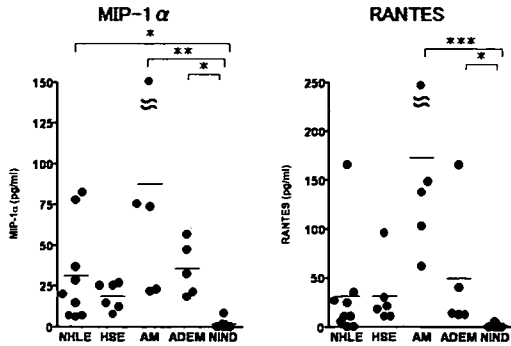
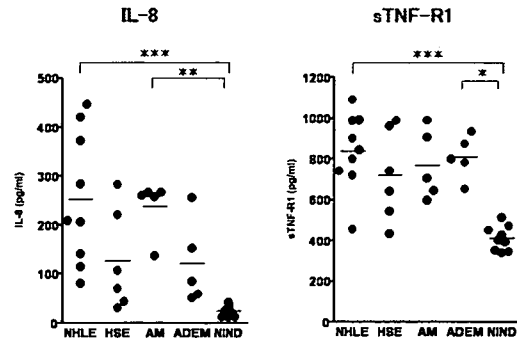


図4.



本研究でケモカイン，サイトカインの測定が行われた各疾患群のうち9例で抗GluR抗体が測定され，5例で陽性(NHLE 3例，HSE 1例，ADEM 1例)，4例で陰性(NHLE 3例，HSE 1例)であったので(表2)，抗GluR抗体陽性群と陰性群とでケモカイン値を比較し，自己免疫機序の関与について検討した。その結果，抗GluR抗体陽性群では陰性群に比し全ての項目で高くなる傾向が認められた(図5)。

次にフローサイトメトリー法(3-color)を用いてMSと無菌性髄膜炎の髄液中の各種ケモカインレセプター発現T細胞比率を比較検討した。その結果，MSではTh1細胞に発現するとされるケモカインレセプターCXCR3陽性CD4T細胞比率が優位に上昇しており，MSでは実際にTh1細胞が中枢内に侵入して炎症・脱髄を形成していることが示唆された。また，MSではTh1/Th2に関連がないCCR2陽性CD4T細胞比率も優位に上昇しており，これらのケモカインレセプターを発現するT細胞がMSの病態において

重要な役割を担っていると考えられた(図6)。

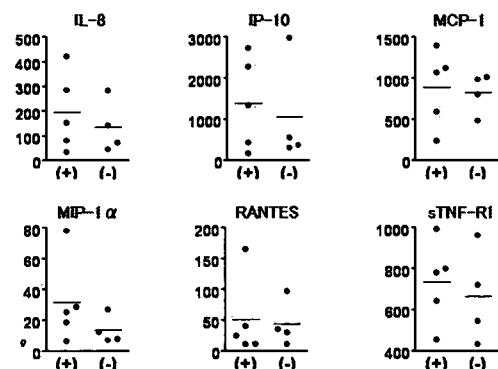
D. 考案

白血球遊走因子として知られるケモカインは近年，白血球遊走因子の他にリンパ球の分化誘導，サイトカインの産生調整作用にも注目されている。中枢神経の脱髄性疾患である多発性硬化症はその病態においてCD4T細胞を介する細胞性免疫が関与しており，その中でもTh1細胞が重要な役割を担っている。多発性硬化症患者の髄液検体を用いたケモカインの解析ではIP-10やMIP-1 α などTh1反応に関連したケモカインが上昇することが知られており，またMCP-1はそのレセプターであるCCR2を発現し，その病態に深く関与するとされるT細胞が血液脳関門を越えて中枢神経内に侵入する際にCCR2により中和されて減少することが知られている。本研究において急性散在性脳脊髄炎の髄液では多発性硬化症と同じくIP-10の上昇とMCP-1の

表2. 抗GluR抗体陽性群と陰性群との比較

抗GluR抗体陽性		抗GluR抗体陰性	
NHLE	3例	NHLE	3例
HSE	1例	HSE	1例
ADEM	1例		

図5. 抗GluR抗体陽性群と陰性群との比較



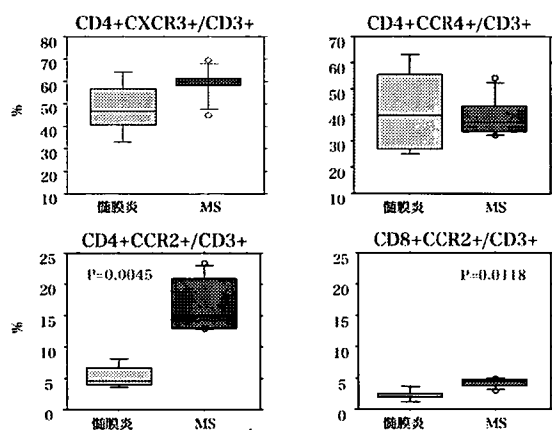


図6. MSと無菌性髄膜炎における髄液中の各種ケモカインレセプター発現T細胞比率の比較

低下が認められ、この現象は他の疾患群には認められず、急性散在性脳脊髄炎と多発性硬化症というTh1に関連した脱髄性疾患の病態における特徴であり、非ヘルペス性辺縁系脳炎における自己免疫機序にはTh1反応を介した細胞性免疫の関わりはないと考えられた。非ヘルペス性辺縁系脳炎とヘルペス脳炎とで各種ケモカイン値を比較したところ有意な差は認められなかったが、IL-8値が非ヘルペス性辺縁系脳炎で高い傾向が見られた。IL-8は好中球に対する白血球遊走因子であるが、視神経脊髄型多発性硬化症でも組織の障害が高度の場合にIL-8が上昇することが報告されており、非ヘルペス性辺縁系脳炎においても遷延例や重症例ではIL-8が上昇している可能性が考えられた。

本研究では自己免疫機序、特に抗GluR抗体の産生に関連して特異的なケモカイン、サイトカインが関連していないか、また酸化ストレスの影響がないかを検討するため、抗GluR抗体陽性群と陰性群とで比較したところ有意さはなかったが測定可能な6つのケモカイン、サイトカインではいずれも抗GluR抗体陽性群で高くなる傾向が見られた。このことは自己抗体産生に関連して中枢内でこれらケモカイン・サイトカインを介した炎症免疫反応が高まっていること示唆していると考えられるが、症例数が少なくさらなる検討が必要とする。

E. 結論

非ヘルペス性辺縁系脳炎には自己免疫が関与する症例が多く存在すると考えられるが、原因、病態は多岐にわたる。ケモカインの上昇パターンと各種自己抗体の有無との関連について検討することも今後の課題と考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakajima H, Sugino M, Kimura F, Hanafusa T, Ikemoto T, Shimizu A: Increased intrathecal chemokine receptor CCR2 expression in multiple sclerosis. *Biomarker Insight* 2: 463-468. 2007
2. Nakajima H, Hosoya M, Takahashi Y, Matsuyama K, Tagami M, Ishida S, Furutama D, Sugino M, Kimura F, Shinoda K, Hanafusa T: A chronic progressive case of enteroviral limbic encephalitis associated with autoantibody to glutamate receptor. *Eur Neurol* 57: 238-240. 2007
3. Nakajima H, Hosokawa T, Sugino M, Kimura F, Hanafusa T, Ikemoto T, Shimizu A: The effect of Interferon-beta1b on expression of CXCR3 on circulating T cells in multiple sclerosis patients. 8th International Congress of Neuroimmunology (proceedings) 79-83. 2007
4. Nakajima H, Shimakage M, Takeda Y, Furutama D, Sugino M, Kimura F, Shibayama Y, Hanafusa T: Epstein-Barr virus-associated primary leptomeningeal lymphoma. *Eur J Neurol* 2006. 13, e4-6.
5. Nakajima H, Hanafusa T, Nakagawa T, Shimizu A. Rapid detection and subtyping of herpes simplex virus DNA in CSF by means of LightCycler PCR. *Curr Trends Neurol* 1:133-135, 2005
6. 中嶋秀人: 単純ヘルペス感染と脊髄炎、Annual Review神経2007: p106-113, 中外医学社, 東京 2007
7. 中嶋秀人: HSV2型脊髄炎・髄膜炎. ヘルペス脳炎-診療ガイドラインに基づく診断基準と治療指針-(日本神経感染症学会編). : p93-103, 中山書店, 東京 2007
8. 細川隆史, 中嶋秀人, 高崎智彦, 杉野正一, 木村文治, 花房俊昭: 髄液から日本脳炎ウイルスが検出された無菌性髄膜炎の1例. *臨床神経* 47: 109-111, 2007
9. 中嶋秀人, 宇野田喜一, 山根一志, 伊藤 巧, 北岡治子: 2006年夏季に発症した成人の無菌性髄膜炎の検討. *大阪医科大学雑誌* 66: 156-161, 2007
10. 中嶋秀人: α ヘルペスウイルス感染症 髄膜炎. ヘルペスウイルス学-基礎・臨床研究の進歩-. *日本臨床*64増刊3: 272-275, 2006

2. 学会発表

1. Nakajima H, Hosokawa T, Sugino M, Kimura F, Hanafusa T, Ikemoto T, Shimizu A.: The effects of interferon- γ on expression of CXCR3 on circulating T cells in multiple sclerosis patients. The 8th International Congress of Neuroimmunology Nagoya/Japan, 2006

2. Nakajima H, Shoji H, Kishida S, Sugino M, Kimura F, Shinoda K, Hanafusa T.: A Report of Ten cases of Herpes Simplex Myelitis: Differences in Clinical Manifestations between Herpes Simplex Virus Type 1 and Type 2. 58th Annual Meeting of American Academy of Neurology San Diego/USA, 2006)

3. 中嶋秀人 杉野正一 木村文治 花房俊昭. 非ヘルペス性辺縁系脳炎における髄液中ケモカインの解析. 第48回日本神経学会総会 (2007/05/16-18, 名古屋)

4. 中嶋秀人. <教育講演>単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン (成人). 第12回日本神経感染症学会総会 (2007/10/12-13, 福岡, 九州大学医学部百年講堂)

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

分担研究課題

急性辺縁系脳炎・脳症の病理学的解析と過去の剖検例の再検討

分担研究者 岡本 幸市
群馬大学 脳神経内科学 教授

研究要旨

【目的】急性辺縁系脳炎・脳症の神経病理学的所見を明らかにすることを目的に剖検例の検索を行った。

【方法】発熱，意識障害，全身痙攣などがみられ，単純ヘルペス性脳炎が否定的な5剖検例を検索した。また，老年病研究所附属病院での剖検例から虚血による海馬病変のみられた11例と海馬に病変のみられない対照5例も検討した。

【結果】2例は軟膜や脳内の小血管壁に軽度のリンパ球浸潤がみられ，亀井らのいう「若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎」に相当する例と考えられた。2例は発熱，意識障害，全身痙攣が目立った例で，脳内にはリンパ球浸潤はほとんどなく，海馬硬化に相当する所見がみられた。1例は肺癌に伴う傍腫瘍性急性辺縁系脳炎または全身痙攣による海馬病変が疑われた。さらに，虚血による海馬病変との比較検討からは，急性辺縁系脳炎・脳症例の海馬の残存神経細胞には断血性変化はほとんどみられず，抗GluR2抗体に対する染色性も虚血による海馬硬化とは異なっていた。

【考察・結論】急性辺縁系脳炎・脳症と考えられる症例の中には，大脳に広範囲に炎症の存在が示唆される病変がみられる症例と，比較的海馬領域に限局した病変を示す例がある。後者では全身痙攣による影響を十分考慮する必要があるが，急性辺縁系脳炎・脳症の海馬病変は，残存神経細胞の形態と抗GluR2抗体に対する染色性からは，単なる虚血によるものとしては説明困難と思われた。

研究協力者：坂野晴彦¹，吉田真理²，牧 聡樹³，葛原茂樹³，高玉真光⁴，鈴木 豊⁵，高山清彦⁶（1名古屋大学神経内科，2愛知医大加齢研神経病理，3三重大学神経内科，4老年病研究所附属病院，5伊勢崎市民病院病理）

しかしながら剖検例の報告が極めて少ないことから，その神経病理学的所見や病態はなお十分には解明されていない。急性辺縁系脳炎・脳症の病理所見を明らかにする目的で剖検例の再検索を行った。

A. 研究目的

近年，本邦を中心に非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の報告例が増加し注目されているが，それらの中にはMRIで辺縁系を中心とした異常を呈するものや呈さないものなどがある。

B. 研究方法

発熱，意識障害，痙攣などがみられ，単純ヘルペス性脳炎が否定的な5剖検例を神経病理学的に再検索した。さらに老年病研究所附属病院での連続320剖検例から，虚血による

海馬病変のみられた11剖検例（虚血後17日～11ヶ月の経過）と、海馬に病変のない5剖検例も対照として同様に検索した。

（倫理面への配慮）

剖検例は、遺族から承諾書を得ており、組織は丁寧に扱った。

C. 研究結果

症例1：27歳，女性（名古屋大学・愛知医大剖検例）。全経過50日。剖検所見では，脳重1276 g。軟膜に軽度のリンパ球浸潤と，海馬領域の小血管周囲に軽度のリンパ球浸潤がみられた。海馬領域を含む大脳皮質にmicroglia/macrophageの増加が著明であったが，CA1では神経細胞脱落や星膠細胞の増生はみられなかった。

症例2：32歳女性（前田らの剖検例）。全経過25日。剖検所見では，脳重1,200 g。軟膜から大脳では広範に小血管周囲性に軽度のリンパ球浸潤がみられ。CA1ではneuronophagiaが少数みられた。大脳には広範囲にmicroglia/macrophageの増加もみられた。

症例3 53歳女性（三重大学の剖検例）。全経過41日。剖検所見では，脳重1,030g。側頭葉内側では海馬硬化に一致する所見がみられ，扁桃核では神経細胞脱落と膠細胞の増生がみられた。髄膜や血管周囲への明らかな炎症細胞浸潤はみられなかった。

症例4：43歳女性（老年病研究所の剖検例）。全経過28日。剖検所見では，脳重1,190g。海馬領域では主にCA1の神経細胞脱落と海綿状態がみられ，大脳・海馬・基底核ではmicroglia/macrophageの増加がみられた。大脳では，軟膜や小血管周囲の炎症細胞浸潤や，neuronophagiaはみられなかった。

症例5 59歳女性（伊勢崎市民病院剖検例）。全経過11ヶ月で死亡。第48病日のMRIで両側

側頭葉内側にT2，FLAIRで高信号あり。剖検所見では，肺小細胞癌の広範な転移があり，大脳ではCA1に強調される神経細胞脱落と肥大型星膠細胞の増生，海馬歯状回顆粒細胞の中等度脱落がみられたが，支脚とCA2は比較的よく保たれており，小血管周囲にリンパ球細胞浸潤もみられなかった。

虚血による海馬病変のみられた11例の検討からは，虚血14日～17日では海馬CA1には断血性変化や神経細胞周囲に空胞化がみられ，慢性期例で星膠細胞の増生が顕著であった。症例4では海馬の神経細胞脱落とgliosisを認めたが，残存神経細胞には断血性変化はみられなかった。症例1と2では神経細胞に断血性変化はみられなかった。症例5では神経細胞脱落と肥大型星膠細胞の増生が高度であった。

今回用いた市販の抗NMDAR2B抗体による免疫染色では，前処理をしてもヒトの側頭葉では陽性所見は得られなかった。

抗GluR2抗体では，対照例のCA1領域ではneuropilに陽性所見がみられたが神経細胞には陽性所見はみられなかった。虚血によるCA1病変では，慢性期例でneuropilでのGluR2の発現低下と神経細胞に発現増加がみられた。傍腫瘍性症候群が考えられた症例5ではCA1の残存神経細胞にGluR2の発現がみられたが，急性辺縁系脳炎・脳症が疑われた症例1,2,4では同部位の神経細胞には発現増加はほとんどみられなかった。

D. 考察

最近，非ヘルペス性辺縁系脳炎の報告例が増加し注目されているが，その剖検例の報告は少なく，病理所見は十分解明されていない。本疾患の病態解明のためには剖検例の蓄積は非常に重要である。

今回の5剖検例の中で，症例2は前田らが

「急性びまん性リンパ球性髄膜脳炎」として1974年に報告した症例である。症例1, 2は臨床経過や画像所見などからは亀井らという「若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎」に相当する例と考えられ、軽度のリンパ球浸潤とneuronophagia以外に、海馬領域を含めて大脳にmicroglia/macrophageの増加が広範にみられた点が注目された。これに対して症例3, 4はほぼ共通する病変がみられた。主病変は海馬と扁桃核の神経細胞脱落と星膠細胞の増生であり、海馬ではCA1での病変が強く、いわゆる海馬硬化に相当する病理所見であり、炎症所見は明らかでなかった。望月らの報告した症例とは病変分布などで類似点が多いが、症例3, 4では炎症性細胞浸潤がほとんどない点が異なっていた。望月らの症例は、発症12日目に死亡した症例であり、症例3, 4は発症41日目と28日目に死亡された症例であり、病変の差は主に病期が異なるためと推定される。しかしながら急性非ヘルペス性辺縁系脳炎例でしばしばみられる側頭葉内側のT2高信号は、全身痙攣後に二次的に生じた脳浮腫が含まれている可能性も指摘されており、MRI T2やFLAIRでみられる高信号の成因としては頻発する全身痙攣の影響を十分考慮する必要がある。症例5は肺小細胞癌があり、通常、傍腫瘍性辺縁系脳炎と考えられる症例であるが、側頭葉内側では海馬硬化に一致した所見がみられた。傍腫瘍症候群として合致する所見としては、①肺小細胞癌あり、②両側の側頭葉内側にMRIで病変あり、③全身痙攣、不穏、興奮などの症状、④入院時から髄液で細胞数増加や蛋白増加がみられたことである。否定的所見としては、①抗Hu抗体陰性、②大脳病変が限局しており、小血管周囲にリンパ球細胞浸潤がほとんどない、③CA1に強調される神経細胞脱落、肥胖型astrocytes増生、④海馬歯状回顆粒細

胞の中等度脱落、⑤海馬支脚とCA2は比較的良好に保たれている、⑥剖検時には小さな脳転移と癌性髄膜炎の所見がみられたことである。経過が長かったため炎症細胞浸潤がみられなくなった可能性もあるが、痙攣による影響を否定できない症例である。

今回の急性辺縁系脳炎・脳症が疑われた上記症例の中で症例3を除く4剖検例と、虚血による海馬病変とを比較した結果、4剖検例の海馬病変は、残存神経細胞の形態と抗GluR2抗体に対する染色性からは、単なる虚血による海馬病変としては説明困難と思われた。最近、卵巣奇形腫との関連性もしてされており、卵巣奇形種合併例と非合併例との比較検討も必要である。

E. 結論

急性辺縁系脳炎・脳症と考えられる症例の中には、大脳に広範囲に炎症の存在が示唆される病変がみられる症例と、比較的海馬領域に限局した病変を示す例がある。後者では全身痙攣による影響を十分考慮する必要があるが、急性辺縁系脳炎・脳症の海馬病変は、残存神経細胞の形態と抗GluR2抗体に対する染色性からは、単なる虚血によるものとしては説明困難と思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Ikeda M, Shoji M, Kawarai T, Kawarabayashi T, Matsubara E, Murakami T, Sasaki A, Tomidokoro Y, Ikarashi Y, Kuribara H, Ishiguro K, Hasegawa M, Yen S-H, Chishti MA, Harigaya Y, Abe K, Okamoto K, George P St., Westaway D. Accumulation of filamentous tau in the cerebral cortex of human tau R406W transgenic mice. *Am J Pathol* 166: 521-531, 2005.

- 2) Sohmiya M, Tanaka M, Suzuki Y, Tanino Y, Okamoto K, Yamamoto Y: An increase of oxidized coenzyme Q-10 occurs in the plasma of sporadic ALS patients. *J Neurol Sci* 228: 49-53, 2005.
- 3) Suzuki Y, Tanaka M, Sohmiya M, Ichinose S, Omori A, Okamoto K: Identification of nitrated proteins in the normal rat brain using a proteomics approach. *Neurol Res* 27: 630-633, 2005.
- 4) Fujita Y, Okamoto K: Golgi apparatus of the motor neurons in patients with amyotrophic lateral sclerosis and in mice models of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathology* 25: 388-394, 2005.
- 5) Yaguchi M, Yaguchi H, Itoh T, Okamoto K: Encephalopathy with isolated reversible splenic lesion of the corpus callosum. *Internal Medicine* 44: 1291-1294, 2005.
- 6) Watanabe M, Jackson M, Ikeda M, Mizushima K, Amari M, Takatama M, Ikeda Y, Shizuka-Ikeda M, Okamoto K: Genetic analysis of the cystatin C gene in familial and sporadic ALS patients. *Brain Res* 1073-1074: 20-24, 2006.
- 7) Mizuno Y, Ohama E, Hirato J, Nakazato Y, Takahashi H, Takatama M, Takeuchi T, Okamoto K : Nestin immunoreactivity of Purkinje cells in Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci* 246: 131-137, 2006.
- 8) Mizuno Y, Amari M, Takatama M, Aizawa H, Mihara B, Okamoto K: Immunoreactivities of p62, an ubiquitin-binding protein, in the spinal anterior horn cells of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 249: 13-18, 2006.
- 9) Fukushima K, Mizuno Y, Takatama M, Okamoto K: Increased neuronal expression of alpha B-crystallin in the human olivary hypertrophy. *Neuropathology* 26: 196-200, 2006.
- 10) Fujita Y, Ohama E, Takatama M, Al-Sarraj S, Okamoto K: Fragmentation of Golgi apparatus of nigral neurons with alpha-synuclein-positive inclusions in patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 112: 261-265, 2006.
- 11) Mizuno Y, Amari M, Takatama M, Aizawa H, Mihara B, Okamoto K: Transferrin localizes in Bunina bodies in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol* 112: 597-603, 2006.
- 12) Tanaka M, Okamoto K: The spectrum of cognitive dysfunction in ALS/MND in the Japanese population. In *Dementia and motor neuron disease*. ed. Strong MJ, Informa, UK, 2006, pp 73-85.
- 13) Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IRA, Neumann M, Lee VMY, Hatanpaa K, White III CL, Schneider JA, Grinberg LT, Halliday G, Duyckaerts C, Low JS, Holm IE, Tolnay M, Okamoto K, Yokoo H, Murayama S, Woulfe J, Munoz DG, Dickson DW, Ince PG, Trojanowski JQ, Mann DMA : Neuropathological diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol* 114(1):5-20, 2007.
- 14) Hayashi S, Yamazaki T, Okamoto K : Nonapoptotic cell death caused by the inhibition of RNA polymerase disrupts organelle distribution. *J Neurol Sci* 256: 10-20, 2007.
- 15) Hayashi S, Amari M, Takatama M, Okamoto K : Morphometric and topographical studies of small neurons in sporadic amyotrophic lateral sclerosis spinal gray matter. *Ne*

- uropathology 27: 121-126, 2007.
- 16) Ikeda M, Mizushima K, Fujita Y, Watanabe M, Sasaki A, Makioka K, Enoki M, Nakamura M, Otani T, Takatama M, Okamoto K : Familial amyloid polyneuropathy (Finnish type) in a Japanese family: Clinical features and immunocytochemical studies. *J Neurol Sci* 252: 4-8, 2007.
- 17) Mizuno Y, Guyon JR, Okamoto K, Kunkel LM : Synemin expression in brain. *Muscle Nerve* 36: 497-504, 2007.
- 18) Tomizawa T, Kaneko Y, Kaneko Y, Saito Y, Ohnishi H, Okajo J, Okuzawa C, Ishikawa-Sekigami T, Murata Y, Okazawa H, Okamoto K, Nojima Y, Matozaki T : Resistance to experimental autoimmune encephalomyelitis and impaired T cell priming by dendritic cells in src homology 2 domain-containing protein tyrosine phosphatase substrate-1 mutant mice. *J Immunol* 179: 869-877, 2007.
- 19) Wada N, Sohmiya M, Shimizu T, Okamoto K, Shirakura K : Clinical analysis of risk factors for falls in home-living stroke patients using functional evaluation tools. *Arch Phys Med Rehabil*, 88: 1601-1605, 2007.
- 20) Yu M, Kasai K, Nagashima K, Torii S, Yokota-Hashimoto H, Okamoto K, Takeuchi T, Gomi H, Izumi T : Exophilin 4/Slp2-a targets glucagon granules to the plasma membrane through unique Ca²⁺-inhibitory phospholipid-binding activity of the C2A domain. *Mol Biol Cell* 18: 688-696, 2007.
- 21) Okamoto K, Yamazaki T, Banno H, Sobue G, Yoshida M, Takatama M: Neuropathological studies of patients with possible non-herpetic acute limbic encephalitis and so-called acute juvenile female non-herpetic encephalitis. *Internal Medicine*, in press.
- 22) Okamoto K, Mizuno Y, Fujita Y: Bunina bodies in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathology*, on line, 2007.
- 23) 岡本幸市:急性辺縁系脳炎・脳症の病理. *医学のあゆみ* 223:291-294, 2007
2. 学会発表
- 1) 藤田行雄, 倉林和徳, 牧岡幸樹, 岡本幸市: 全身性に結核を欠くが, 髄液adenosine deaminaseが高値を示し, 結核性髄膜炎が強く疑われた54歳男性例. 第10回日本神経感染症学会, 東京, 2005年10月.
- 2) 岡本幸市, 坂野晴彦, 吉田真理, 牧 聡樹, 小久保康昌, 葛原茂樹, 高玉真光, 新井正史, 鈴木 豊, 高橋幸利. 第11回日本神経感染症学会, 伊勢市, 2006年10月.
- 3) 長坂江理, 林 信太郎, 水野裕司, 岡本幸市: 循環動態も異常に硫酸マグネシウムの持続投与が有効であった重症破傷風の1例. 第12回日本神経感染症学会, 福岡市, 2007年10月.
- 4) 藤田行雄, 岡本幸市: 3年間にわたって経過を追ったクリプトコッカス髄膜脳炎の1例. 第12回日本神経感染症学会, 福岡市, 2007年10月.

分担研究課題

非ヘルペス性辺縁系脳炎の臨床病理免疫学的検討

分担研究者 栗山 勝

福井大学医学部病態制御医学内科学2 教授

研究要旨

非ヘルペス性辺縁系脳炎（non-herpetic limbic encephalitis; NHLE）の臨床病理免疫学的検討を行なった。（1）慢性甲状腺炎（橋本病）に伴う自己免疫性脳症である橋本脳症において、NHLEの病型を呈するものがある。橋本脳症においては、特異的診断マーカーとして抗N末端 α -enolase（NAE）抗体の存在が我々の研究から明らかとなっている。当科で経験した辺縁系脳炎を臨床徴候免疫学的に解析した。抗NAE抗体、抗グルタミン酸受容体（GluR）抗体などの自己抗体を検討した。当科の辺縁系脳炎の8例中、橋本脳症（2例）、傍腫瘍性（1例）、抗ガラクトース欠損IgG抗体（CARF）陽性（2例）の5例で自己免疫性機序の関与が示唆され、橋本脳症がNHLEの中に存在することも明らかとなった。（2）NHLEの剖検報告は極めて少ない。今回我々は、NHLEの剖検症例を経験し、病理学的検討を行った。脳病理所見は、臨床症状が極めて重篤である割に軽度であり、海馬・扁桃体の一部に軽度～中等度の神経細胞の萎縮・変性、脱落、gliosisを認めたがリンパ球浸潤などの炎症性変化はごく軽度であった。これは、岡本らの報告症例（平成18年度本学会報告）の病理所見と類似しており、NHLEの中で一つの臨床病理学的一群を形成すると考えられた。

研究協力者：米田 誠¹⁾、藤井明弘¹⁾、松永晶子¹⁾、佐藤慶太郎¹⁾、横山広美¹⁾、濱野忠則¹⁾、大越忠和²⁾、内木宏延²⁾、高橋幸利³⁾、山田光則⁴⁾

¹⁾福井大学医学部内科学2、²⁾同 分子病理学、³⁾国立静岡てんかん・神経医療センター臨床研究部・小児科、⁴⁾新潟大学脳研究所 病理学)

A. 研究目的

近年、非ヘルペス性辺縁系脳炎（non-herpetic limbic encephalitis; NHLE）が注目されている。その中には、膠原病随伴、傍腫瘍性神経症候群など種々の自己免疫機序の関与が示唆されている。

今回、我々は当科で経験したNHLEの臨床免疫学的特徴を検討し、特に、橋本脳症の存在に注目した。また、剖検症例の病理学的検討も行った。

B. 研究方法

（1）NHLEの臨床免疫学的検討

対象症例は、当科で1996年から2006年の11年間に経験した8例の辺縁系脳炎である。診断は急性脳炎・脳症で、MR画像上辺縁系に明瞭な病変を有するものか、MR画像が乏しくとも辺縁系障害を示唆する精神・神経症状を有するものとした（当班急性辺縁系脳炎症例登録基準）。これらのNHLE例の臨床所見と検査所見を検討した。橋本脳症の疾患特異的マーカーである抗N末端 α -enolase（NAE）抗体を始め、抗GluR抗体などの多種の自己抗体を解析し免疫学的背景を検討した。

（2）NHLE剖検例の病理学的検討

症例：39歳女性。リンパ節腫大、発熱の4日後、異常行動、意識障害と全身痙攣が出現し当

院に搬送された。髄液検査では、細胞増多なく、蛋白の経度上昇 (52 mg/dl) が認められた。頭部MRIは異常所見を認めなかった。入院後はアシクロビル、デキサメタゾンによる加療を開始したが、痙攣のコントロールが不良であり、人工呼吸管理下で各種抗てんかん薬を投与された。しかし、薬剤性過敏症候群による多臓器不全、MRSA肺炎に伴う敗血症性ショック、DICを併発し死亡、剖検を施行した。

(倫理面への配慮)

抗NAE抗体および抗GluR抗体の測定にあたっては、各解析施設の倫理委員会において承認を受けた。研究については患者本人への十分な説明を行い、文書で同意を得ている。個人の情報は決して表に出ることがないように細心の注意を払い、プライバシーの保護には十分に配慮した。

C. 研究結果

(1) 臨床免疫学的検討

NHLE8例のうち、2例はウイルス性辺縁系脳炎(非ヘルペス性)と考えられた。2例は抗NAE抗体が陽性であり橋本脳症であった。1例は悪性リンパ腫に伴う傍腫瘍性辺縁系脳炎であった。原因が特定されなかった3例中2例は、血清中抗ガラクトース欠損IgG (CARF) が陽性であった。

血清中のGluR抗体は、1例の傍腫瘍性(抗GluR δ 2抗体)、2例の橋本脳症(抗GluR ϵ 2抗体・抗GluR δ 2抗体、抗GluR ϵ 2抗体)、CARF陰性例の1例の原因不明(抗GluR ϵ 2抗体)で陽性であった。髄液中の抗GluR抗体は全例陰性であった。

頭部MRIでは、4例(ウイルス性、橋本脳症、傍腫瘍性、原因不明(抗GluR抗体陽性例))辺縁系に異常信号を認めた。

2例の橋本脳症と2例のCARF陽性例でステロイド治療が有効であった。

(2) 病理学的検討

直接死因は両側気管支肺炎であった。また、悪性腫瘍、卵巣の奇形腫は認めなかった。脳重は1,300gで軽度浮腫状であった。組織所見では全体的にうっ血が目立ち、扁桃体、海馬CA-1、CA-3、CA-4領域、尾状核の一部に軽度～中等度のgliosis、及び神経細胞の萎縮・変性、脱落を認めた。リンパ球の浸潤は穿通枝周囲にごく

軽度認めるに留まった。線条体、大脳皮質にAlzheimer II型グリアの出現も認めた。なお、剖検時の髄液培養では細菌、抗酸菌、真菌は検出されなかった。

D. 考察

1. NHLEは多様な原因に元づく疾患で、自己免疫的疾患が多く、免疫療法に反応性である。
2. NHLEの中に、橋本脳症が存在する。
3. 病理所見は、岡本らの報告例(成18年度本班会議報告、Neuroinfection, 2006)のように、臨床症状が極めて重篤である割に病理所見が軽度な一群が存在する。

E. 結論

NHLEは免疫病理学的に多様な疾患であり、自己抗体を含めた検索が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) M. Yoneda, A. Fujii, A. Ito, H. Yokoyama, H. Nakagawa, M. Kuriyama. High prevalence of serum autoantibodies against the amino terminal of α -enolase in Hashimoto's encephalopathy. *J Neuroimmunol* 2007;185:195-200.
- 2) H. Nakagawa, M. Yoneda, A. Fujii, K. Kinomoto, and M. Kuriyama. Hashimoto's encephalopathy presenting with progressive pure cerebellar ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2007;78:196-7.
- 3) N. Katoh, T. Yoshida, Y. Shimojima, T. Gono, M. Matsuda, M. Yoneda, S. Ikeda. An 85-year-old case with Hashimoto's encephalopathy, showing spontaneous complete remission. *Int Med* 2007;46:1613-1616.
- 4) A. Fujii, M. Yoneda, T. Ito, O. Yamamura, S. Satomi, H. Higa, A. Kimura, M. Suzuki, M. Yamashita, T. Yuasa, H. Suzuki, M. Kuriyama. Autoantibodies against the amino terminal of α -enolase are a useful diagnostic marker of Hashimoto's encephalopathy. *J Neuroimmunology* 162, 130-136, 2005.

2. 学会発表

- 1) Yoneda M, Fujii A, Ito A, H Nakagawa, Kuriyama M. Autoantibodies against the amino-terminal of alpha-enolase in Hashimoto's encephalopathy. Workshop: Autoantibodies in nervous system diseases. The 8th International Congress of Neuroimmunology, Nagoya, 2006.
- 2) Fujii, A., Yoneda, M., Kuriyama, M.: Autoantibodies against the amino terminal

of α -enolase are a useful diagnostic marker for Hashimoto's encephalopathy. The 18 World Congress of Neurology. 2005.11, Sydney.

- 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

脳炎、脳症に対する臨床的アプローチの試み

分担研究者 梶 龍兒 徳島大学神経内科 教授

研究要旨

2005年から2007年までの間のわれわれの研究成果としてはまず、辺縁系脳炎の症例集積と、脳炎／脳症に対する新しいMRI画像解析が挙げられる。前者では最初の2年間に徳島県で発生した非ヘルペス性辺縁系脳炎2例であり、これらはいずれも抗グルタミン酸受容体抗体（抗GluR抗体）を血清ならびに髄液で認めた。そしてこれらの症例で感染をトリガーとしたもの、自己免疫的機序によるものなどの推察を行い、これらの症例でMRIによって早期診断が臨床的に可能ではないかということから、ほかの疾患ではあるものの脳炎／脳症の症例に対し、詳細なMRI画像解析を経時的に行った。このときに行ったMRI撮像では従来の撮像条件に加え、新しい拡散テンソルやMRスペクトロスコーピーによるデータの解析も行った。そしてこれらが臨床的に非侵襲的モニタリングとしても有用であることを報告した。

A. 研究目的

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎で抗グルタミン酸受容体抗体（抗GluR抗体）陽性の2症例を経験した。これらの症例を含めて診断における問題点、背景の検討、MRIや生物学的マーカーを指標とした病態の理解を目指した。

imaging 法にて関心領域を設定した部位より収集した。Single voxel 法では各々15 x 15 x 15 mm³の関心領域を脱髄巣に設定した。得られたスペクトラムより Choline, Creatin, N-acetyl aspartate などのピークを同定した。

（倫理面への配慮）

患者から同意を得た後、症例情報を検討した。

B. 研究方法

頭部 MRI 検査：3T MR 装置として GE 社製 Signa 3.0T VH/i 頭部用標準コイル，データ処理には GE 社製 AW4.2 を用いた。テンソル画像の撮像条件は $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ ，slice 厚 4mm，MPG 6 軸，matrix 128x128，1NEX とした。ここで得られた拡散テンソル画像をもとに ADC map，FA map を作成し，それぞれにおいて水の拡散の激しさ（浮腫の評価など），神経線維の拡散異方性の程度について数値を求めた。これらは従来行われてきた頭部 MRI 検査（T1 強調画像、T2 強調画像、FLAIR、ガドリニウム増強 T1 強調画像）に追加して施行された。MRS ではデータは single voxel 法および chemical shift

C. 研究結果：症 例

- ① 患者は 11 歳，男児。全身性間代性痙攣を 2 回おこしたため近医へ搬送，入院。発熱と計 8 回の痙攣を認めた。さらに意識障害をきたし，痙攣が頻発したため当院へ入院した。髄液検査にて細胞数増多，蛋白上昇を認めた。頭部 MRI では発症時に異常所見を認めなかったが，寛解した第 36 病日の頭部 MRI では海馬，扁桃に萎縮を認めた。第 11 病日に得た血清・髄液にて抗 GluR ϵ 2 抗体（IgG）が陽性であった。第 31 病日の

血清のみで陽性，髄液にて陰性．本例においては大量免疫グロブリン静注療法などの免疫調節治療を行い，症状寛解へと導くことができた．

- ② 患者は 58 歳，男性．嘔気，感冒様症状の 2-3 週間後に見当識障害などが出現．脳炎が疑われ，髄液検査にて細胞数増多，蛋白上昇を認め，頭部 MR 検査では両側海馬に高信号域がみられ辺縁系脳炎が示唆された．とくに拡散強調画像では第 2 病日の時点で同部位の高信号変化を捉えていた．髄液にて抗 GluR 抗体陽性であり，徳島県では 2 例目の辺縁系脳炎であった．
- ③ 患者は 70 歳，女性．進行性多巣性白質脳症 (PML) の 1 例であったが，従来の MR 撮像で病的変化の強い箇所では DTI にて ADC 値の上昇，FA 値の低下，MRS にて NAA の低下を認めた．これは PML による病理変化と合致するものであり，すべての病変部が一樣に同じ構造変化をたどるものではないことがわかった．
- ④ 患者は 19 歳，男性．骨肉腫の術前化学療法 (メソトレキセート (MTX) 大量療法) を施行．頭部 MRI 拡散強調像にて両側半卵円中心に対称性高信号域を認め MTX 脳症と診断した．症状は一過性であったが，ADC および FA の一過性の低下を認めた．症状改善とともにこれらの値も正常範囲内に復した．

D. 考 察，結 論

DTI, MRS解析など新しいMRI撮像方法は病態の把握, モニタリングに有用である可能性が高い.

これは血清・髄液などを用いたマーカーとともに臨床的意義の高いものであり，非侵襲的な診断ツールとして今後もデータを集積していきたい．

E. 研究発表

論文：

1. ヘルペス脳炎と類似の臨床症状と画像所見を呈した神経梅毒の 1 例(会議録/症例報告)藤田浩司(徳島大学 神経内科), 和泉唯信, 佐光亘, 川畑佳子, 浅沼光太郎, 中根俊成, 野寺裕之, 島津秀紀, 三ツ井貴夫, 梶龍兒. 臨床神経学 47 巻 4 号 Page189
2. 拡散テンソルMRIにて経過を観察しえたメソトレキセート脳症の1例(原著論文/症例報告/抄録あり)寺澤由佳(徳島大学 神経内科), 中根俊成, 大西敏弘, 原田雅史, 古谷かおり, 和泉唯信, 梶龍兒. 臨床神経学 47 巻 2-3 Page79-84
3. 進行性多巣性白質脳症と考えられた症例の拡散テンソル画像による経時的検討(原著論文/症例報告)松井尚子(徳島大学 神経内科), 中根俊成, 原田雅史, 古谷かおり, 和泉唯信, 岡博文, 橋本千鶴, 梶龍兒. 臨床神経学 46 巻 8 号 Page555-560

学会発表

1. 進行性多巣性白質脳症の拡散テンソル画像による解析(会議録/症例報告)松井尚子(徳島大学 神経内科), 中根俊成, 原田雅史, 古谷かおり, 田中進哉, 和泉唯信, 梶龍兒. NEUROINFECTION10 巻 2 号 Page147
2. 3TMRIにて経過を観察しえたメソトレキセート(MTX)脳症の1例(会議録/症例報告)寺澤由佳(徳島大学 神経内科), 中根俊成, 原田雅史, 大西敏弘, 古谷かおり, 島津秀紀, 野寺裕之, 渡邊力, 和泉唯信, 香美祥二, 梶龍兒. 臨床神経学 46 巻 2 号 Page167

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし