

図1 覚醒脳波（発作間欠時）

a : 初回けいれん後
b : 当院入院当日

初回けいれん後の脳波では左前頭部に散発性の棘徐波を認める。当院入院当日の脳波では、両側前頭極部の2.5 Hz棘徐波が連続性に出現している。後頭部の基礎波は6.0 Hzで連続性に乏しい。

表1 入院時検査

髄液			
細胞数	40/mm ³ (単核球 37)	neuron specific enolase	12.6 ng/ml (4.1 ~ 8.5)
初圧	350 mmH ₂ O	oligoclonal IgG band	陽性
蛋白	58 mg/dl	myelin basic protein	207 pg/ml (102 以下)
糖	46 mg/dl	IgG index	0.71 (0.30 ~ 0.55)
血液抗体価			
マイコプラズマ (PA)		40 倍未満 → 40 倍未満	
アデノウイルス (CF)		4 倍未満 → 8 倍	
風疹ウイルス (EIA)		IgG 14.4 倍, IgM 0.42 倍 (正常; 0.80 未満)	
HSV I (NT) 1 型補体要求性中和抗体		4 倍未満 → 8 倍	
HSV II (NT)		4 倍未満 → 4 倍未満	
EBV (FA)		VCAIgG 160 倍, VCAIgM 10 倍未満, EBNA20 倍	
CMV (EIA)		IgG 38.6 倍, IgM 0.31 倍 (正常 0.80 未満),	
トキソプラズマ		160 倍未満	
髄液・尿ウイルス分離		陰性	

HSV: herpes simplex virus, EBV: Epstein-Barr virus, CMV: cytomegalovirus

pg/ml (正常値 102 pg/ml 以下), 髄液 neuron-specific enolase (以下NSE) は 12.6 ng/ml (正常値 4.1 ~ 8.5 ng/ml) であり,

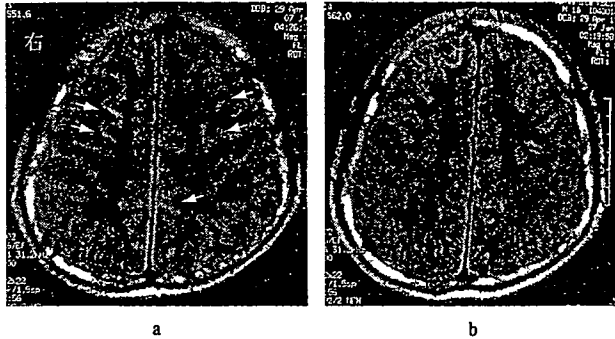


図2 頭部MRI (FLAIR像)

a : 入院時 (1月7日)
 b : methylprednisolone pulse 治療3クール後 (1月27日)
 治療前はFLAIR像で、両側大脳半球皮質の灰白質に散在する部分的な信号亢進が疑われる (白矢印)。治療後は異常信号は認められない。

いずれも上昇していた。血液中の各種ウイルス抗体価、髄液と尿中ウイルス分離は陰性であった。当院入院時の脳波・画像検査所見を示す。脳波 (図1b) では前頭葉優位に連続性棘徐波を呈し、後頭葉の基礎波は連続性に乏しく6.0 Hz前後で全般的に徐波化していた。脳波上は部分けいれん重積状態と考えた。造影を含むMRI検査では、T₁・T₂強調像、拡散強調像で異常所見を認めず、FLAIR像で両側半球に散在する部分的灰白質の信号亢進が疑われた (図2)。脳血流シンチグラフィでは異常所見を認めなかった。

入院後経過 入院後経過を図3に示す。抗生剤、内服の抗てんかん薬は全て中止し、phenytoin, acyclovir および glycerin 静注を開始した。入院3日目に血液中のヘルペスウイルス、Epstein-Barr ウイルス PCR が陰性であることを確認後 acyclovir は中止し、m-PSL pulse 療法 (1 g/day × 3日間) を開始した。m-PSL pulse 療法2クール目終了時には解熱し、髄膜刺激症状、鬱血乳頭は改善し、髄液検査所見も初圧 160 mmH₂O、細胞数 6/mm³ に低下した。m-PSL pulse 療法3クー

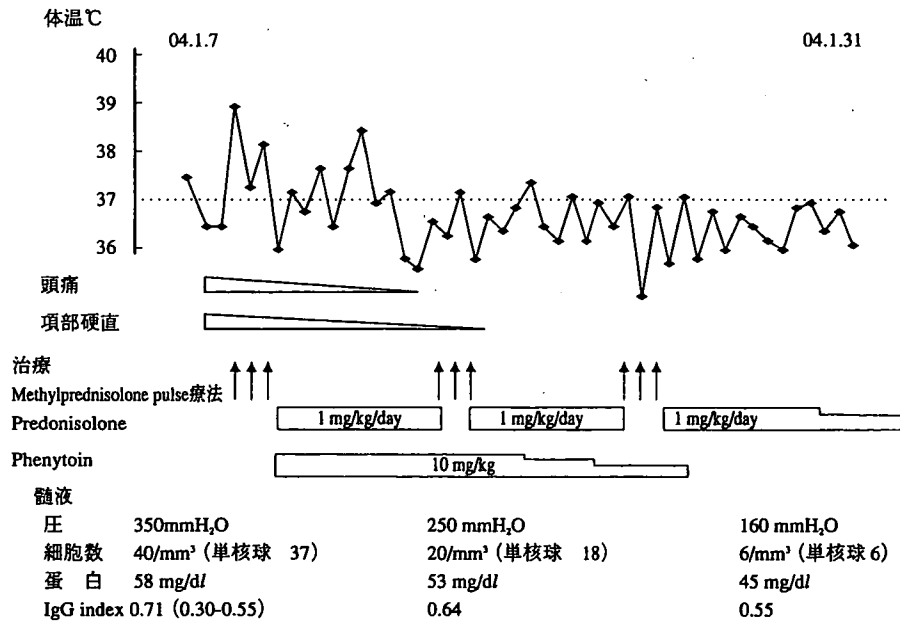


図3 本症例の経過

Methylprednisolone pulse 療法を3クール行い、頭痛、項部硬直などの臨床症状や髄液の圧、細胞数の著明な改善を認めた。

表2 血液・髄液グルタミン酸受容体 (GluR) 抗体および GluR 抗原による末梢血リンパ球幼若化テスト

	血液・髄液グルタミン酸受容体 GluR 抗体							
	入院時 (2003. 1. 7)				軽快時 (2003. 1. 30)			
	IgG ε 2	IgM ε 2	IgG δ 2	IgM δ 2	IgG ε 2	IgM ε 2	IgG δ 2	IgM δ 2
髄液	+	+	+	+	-	-	-	-
血液	-	-	+	-	-	-	+	-

	GluR 抗原によるリンパ球幼若化テスト				
	対照	PHA	GluR 非含有	GluR ε 2 含有	GluR δ 2 含有
細胞数	855	50272	1513	1398	1262

ル目終了後の脳波では全般性徐波が減少し、基礎波は11.0 Hzに改善した。以降 phenytoin 静注を valproate sodium 内服 (16 mg/kg) に変更し、m-PSL pulse 療法後は prednisolone (以下 PSL) を1 mg/kg/日で内服し、3週間で漸減中止した。臨床症状、脳波所見の増悪は示さず、2月初旬に退院した。

本症例の病態に自己免疫機序が関与した可能性を疑い、髄液、血液中 GluR ϵ 2 \cdot δ 2 に対する抗体を入院時と軽快時で測定した (表2)。入院時は髄液中に GluR ϵ 2 \cdot δ 2 に対する IgG \cdot IgM 抗体がともに陽性で、改善時の髄液では全て陰性化した。一方末梢血では入院時、GluR δ 2 に対する IgG 抗体のみが存在し、経過を通じて変化は認められなかった。また、今回髄液中の GluR ϵ 2 に対する IgG \cdot IgM 抗体が陰性化した後の末梢血リンパ球で GluR ϵ 2 \cdot δ 2 含有ホモジネートによる幼若化刺激を実施したが、反応は得られなかった。

II 考 察

1991年、Rogers等¹⁾は AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid) 型 GluR3 の自己抗体が血清中に存在する脳炎の存在を報告した。以来、自己免疫学的機序が関与する脳炎が注目されるようになった。この自己抗体は GluR に結合して興奮性に作用し、てんかん発作、異常興奮による細胞死、補体依存性あるいは非補体依存性に細胞障害を起こすことが報告されている²⁻⁴⁾。よってこれらの自己抗体が検出される脳炎では、てんかんや知能低下等、さまざまな中枢神経症状が起きることが推測される⁵⁾。

本症例では髄液中で免疫グロブリンが産生されており、病態に自己免疫の関与が疑われた。入院時は髄液中に GluR ϵ 2 \cdot δ 2 に対する IgG \cdot IgM 抗体がいずれも検出され、改善時の髄液では両受容体抗体はともに陰性化した。この GluR ϵ 2 抗体の変化は病状を良く反映したように考えられた。また、髄液中 GluR ϵ 2 抗体が陰性化した後の GluR ϵ 2 \cdot δ 2 含有ホモジネートによる末梢血リンパ球幼若化試験では全く反応が得られなかった。よって免疫反応は中枢神経系で起こっており、末梢血中 GluR 抗体は中枢神経系で産生された抗体の一部が漏れ出た可能性が高い。この結果は、Rasmussen 脳炎での GluR ϵ 2 自己抗体のエピトープが血清中より髄液中に広範囲に認められ、中枢神経系で GluR 抗体が作られている可能性が大きいとする高橋等の報告⁶⁾と一致する。

今回の症例は、臨床的に発熱、項部硬直と軽度の意識障害があり、髄液中に炎症細胞の増加が認められ、急性期に GluR ϵ 2 \cdot δ 2 に対する IgG \cdot IgM 抗体が検出され、改善時には両抗体は陰性化した。以上の点から自己免疫機序に由来した髄膜脳炎および非けいれん性部分てんかん重積が伴ったものと推察した。しかし、頭部 MRI では T₁ \cdot T₂ 強調像、拡散強調像で異常所見を認めず、FLAIR 像では軽度の灰白質の信号上昇が疑われたのみで、画像上の変化に乏しかった。山口らも GluR ϵ 2 抗体陽性の複雑部分てんかん重積状態の女児例

を報告している⁷⁾。本女児では発症後5カ月間でてんかん発作が急激に増加し、意識障害を認め、脳波上てんかん重積所見を呈していた。髄液細胞数の記載はないが、経過中の頭部 MRI には全く異常所見を認めなかった。また、 γ -globulin 大量療法に対する反応は大変良好で、治療1カ月後に脳波上のてんかん波は消失し、背景波も著明に改善した。彼らの症例は我々の症例との共通点が非常に多い。高橋らは急性期に自己抗体が出現し、回復期には消失する限局性脳炎では後遺症を残さないことが多く、回復期に自己抗体が出現する広汎性脳炎では後遺症を残す可能性が高いと報告している⁸⁻¹⁰⁾。しかし、これらの脳炎にはどのような病態の差異が存在するのか明らかにされていない。

今回の症例の様に髄液中の GluR 抗体が陽性になる脳炎の中には、脳波ではてんかん重積や基礎波の徐波化を起し、MRI ではほとんど異常を認めない一群が存在する。この一群は、治療開始までに数カ月経ってもステロイドや γ -globulin 大量療法に反応し、Rasmussen 脳炎の経過とは明らかに異なる経過をとる。今回の我々の症例では実証できていないが、髄液中に自己抗体が出現する脳炎には、免疫反応が神経細胞の GluR 刺激にとどまってステロイドや γ -globulin 治療に良好に反応する例、これに加え細胞障害性 T 細胞活性化や炎症性サイトカインの誘導が生じ治療抵抗性になる例があるのではないかと推察している。今後も症例の蓄積をし、さらなる検討が必要と考えられる。

文 献

- 1) Rogers S W, Andrews P I, Gahring L C, et al. Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. *Science* 1994;265:648-51.
- 2) 高橋幸利, 松田一己, 西村成子, 八木和一. Rasmussen 脳炎と抗神経抗体. *神経内科* 2003;59:38-44.
- 3) 葛谷 聡, 下濱 俊. Rasmussen 脳炎: グルタメイト受容体チャネルパッチ. *神経進歩* 2003;47:225-30.
- 4) 三品昌美. グルタミン酸受容体チャネルの分子的多様性と生理機能. *蛋白質 核酸 酵素* 1997;42:283-94.
- 5) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al. Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. *Neurology* 2003;61:891-6.
- 6) 山口貴美子. ガンマグロブリン大量療法により症状の改善が得られた抗グルタミン酸レセプター抗体陽性の難治性てんかんの女児例. *小児科* 2004;45:1805-9.
- 7) Takahashi Y. Infections as causative factors of epilepsy. *Future Neurology* 2006;1:291-302.
- 8) 高橋幸利. 急性限局性脳炎 (辺縁系脳炎) における GluR ϵ 2 自己抗体と予後の関連: 第一報. 厚生労働科学研究 (こころの健康科学研究事業) 「急性脳炎のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明から新たな治療法確立に向けた研究」平成17年度報告書. 2006:20-2.
- 9) 高橋幸利. 小児の急性脳炎 (広汎性脳炎) における GluR ϵ 2 自己抗体と予後の関連: 第一報. 厚生労働科学研究 (こころの健康科学研究事業) 「急性脳炎のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明から新たな治療法確立に向けた研究」平成17年度報告書. 2006:17-9.

A 16-Year-Old Boy with Meningoencephalitis with Auto-Antibody against Glutamate Receptor

Shiho Tomioka, MD, Masayuki Shimono, MD, Ayako Kato, MD,
Kenichi Takano, MD, Naoki Shiota, MD and Yukitoshi Takahashi, MD
Department of Pediatrics, School of Medicine, University of Occupational and
Environmental Health, Kitakyushu, Fukuoka (ST, MS, AK, KT, NS) ;
National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, Shizuoka (YT)

We herein report a 16-year-old boy who presented with fever and generalized convulsion. His symptoms progressively worsened, and electroencephalography (EEG) showed status with bi-frontal focus. One month after the initial presentation, examination of the cerebrospinal fluid showed pleocytosis, an increase in the IgG index and a positive oligoclonal IgG band. Brain MRI suggested slightly high signal intensity in the cerebral gray matter on FLAIR images. We considered that the patient had autoimmune meningoencephalitis, and therefore treated him with methyl-prednisolone pulse therapy, which substantially improved both his clinical condition and EEG findings. Before the therapy, the IgM and IgG auto-antibodies against glutamate receptor (GluR) ϵ 2 and δ 2 were positive, however they became negative after the therapy. In conclusion, some cases of meningoencephalitis with auto-antibodies against GluR may show an electrical status, mild brain MRI findings, and a good response to methylprednisolone pulse therapy. These clinical features were quite different from those observed for cases of Rasmussen's encephalitis.

No To Hattatsu 2008;40:42-46

神経学の散歩道(59)

ピューロンの豚

ギリシャの哲学者ピューロンは、ある日、たまたま、友人のポセイドニオスといっしょに嵐の海を航行する船に乗っていた。同じ船に乗り合わせた人達が、嵐のために顔色を失っていた時に、彼自身は平静を保ちながら、船に積まれていた仔豚が無心に餌を食べ続けている姿を指して、船の難破を恐れて驚きさわぐ人間よりも、無心に餌を食べる豚の方がしあわせであると言ったと伝えられる。(ギリシャ哲学者列伝(下)第11章。岩波文庫, 2004)。

この説話に似た事態は、予後不良の疾患の治療や、危険を伴う手術などを行う臨床の現場で日常的に見聞きされる。

それはともかく、“ピューロンの豚”は大変歯切れのよいたとえ話であるので、わが国にもこれに似た説話がありはしまいかと心あたりを探して見た。心あたりと言っても、ことわざ事典ぐらいが主な情報源であったためか、それらしいものを発見することは出来なかった。あえて言うならば、「知らぬが佛」がやや近いかも知れない。教訓的ではないが。

(馬場 一雄)

ムンプス髄膜炎に合併した opsoclonus myoclonus ataxia syndromeの1例

村上綾子*1 篠崎昌子*1 玉川公子*1
 近藤信哉*1 久保田雅也*2 高橋幸利*3

Key Words

opsoclonus myoclonus ataxia syndrome
 抗グルタミン酸受容体δ2抗体
 ムンプス
 脳幹障害

はじめに

Opsoclonus myoclonus ataxia syndrome は、左右共同性の不規則で多方向性の異常眼球運動と、ミオクローヌス、小脳失調を特徴とする症候群であり、その責任病巣として小脳/脳幹部が推測されている。一方、本症において抗グルタミン酸受容体δ2抗体 (GluR δ2抗体) が高率に検出され、症状発現との関係が注目されている。今回、opsoclonus myoclonus ataxia syndrome に脳幹障害を示唆する多彩な症状を呈した症例で、急性期に GluR δ2抗体が検出され、回復期に抗体が陰性化した予後良好な1例を報告する。

要旨

症例は発達順調な1歳9カ月男児。ムンプス髄膜炎の急性期に opsoclonus myoclonus ataxia syndrome を合併した。同時に構音障害、咀嚼困難、顔面神経麻痺、自律神経障害などを呈し脳幹障害が示唆された。病初期に抗グルタミン酸受容体δ2抗体が陽性であったが、回復期に陰性化し、自然経過で著明な症状改善が認められた。今後、多数例の検討が自己抗体の診断的意義を明確にし、予後予測につながる可能性が考えられる。

症例

症例 1歳9カ月の男児。

主訴 体幹のふらつき、発語不能。

家族歴・既往歴 特記すべき事項なし。

発達歴 正常。

現病歴 39℃台の発熱と翌日からの両側耳下腺の腫脹、疼痛があり、流行性耳下腺炎と診断された。4日後(第1病日)、発熱、耳下腺腫脹は軽快傾向にあったが、嘔吐、体幹のふらつきが出現、発語不能となったため当院を受診。ムンプス髄膜炎と急性小脳失調症の疑いで入院と

*1 (財)多摩北部医療センター小児科 *2 東京都立八王子小児病院小児内科

*3 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター小児科

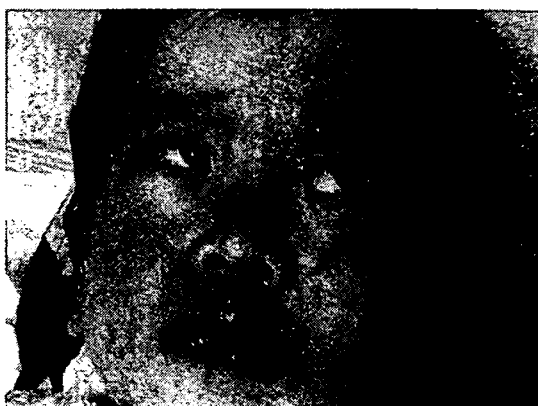


図1 オブソクローヌス (第2病日)

左右共同性の不規則で多方向性の異常眼球運動。不穏状態で顔に掻破痕あり (御家族の承諾を得て掲載)

なった。

初診時身体所見 37℃台の微熱と両側耳下腺腫脹あり。項部硬直は不明瞭。意識清明だが、激しい不穏状態。体幹失調があり wide based gait。坐位保持は不安定ながら可能。企図振戦あり。ミオクローヌス、異常眼球運動なし。

入院時検査所見 末梢血、血液生化学では、アミラーゼ高値以外は異常なし。髄液は細胞数 1,572/ μ L (好中球/リンパ球：24/1,548)、蛋白 67 mg/mL、糖 54 mg/dL。

入院後経過 髄液はリンパ球優位の細胞数の増加と蛋白の軽度上昇を認め、ムンプスウイルスによる無菌性髄膜炎に合併した急性小脳失調症と考え、無治療で経過観察とした。第2病日に opsoclonus (図1)、myoclonus が出現し、体幹失調著明となり坐位保持不能となった。無表情で全く発語せず、くぐもった鼻声で泣き構音障害と考えられた。このような状態でも食欲はあったが、大半を食べこぼすため食物を口腔内の奥のほうに入れると、むせることなく嚥下できた。固形物の咀嚼は困難で、ストローからジュースを吸い上げることができなかった。発汗過多、唾液分泌亢進、流涎、自傷行為を伴う激しい不穏状態なども呈した。opsoclonus myoclonus ataxia syndrome と診断をあらため、ステ

ロイド、 γ -グロブリンなどの治療を考慮したが、第2, 3病日をピークに、その後は徐々に opsoclonus, myoclonus, ataxia は軽快し症状の動揺を認めず、リハビリなどの補助的な療法のみ行い経過観察とした。第13病日には支えなしで坐位保持可能となり、opsoclonus, myoclonus は興奮したときにときおりみられる程度になった。また同時に不穏状態がおさまり意思表示がはっきりし始めたが、表情は乏しく、笑うときに両側の口角が上がらず不自然な笑顔であった。第15病日には寝返り、つかまり立ちが可能となり、数個の単語を発するようになった。スプーン操作時、軽度の振戦を認めた。ストローの半分位までジュースを吸えるようになったが、発病前にはなかった流涎、食べこぼしは相変わらず著明であった。第18病日には opsoclonus, myoclonus が完全に消失。その後異常眼球運動はみられなかった。表情は豊かになり、発語が盛んに聞かれた。ストローでジュースを飲み、食べこぼしが減少したが流涎は続いた。第21病日よりつたい歩き、手つなぎ歩行、第28病日よりひとり立ち、第31病日より独歩可能となった。第52病日まで37～38℃台の発熱が断続的に続いたが、症状の増悪なし。第58病日には時おり流涎がみられる以外、症状は軽快し退院。なお、髄液所見は第7病日にはほぼ正常化。経過中に施行した腹部超音波および尿中 VMA、HVA 値は正常。第8病日に実施した頭部 MRI は、diffusion 画像、T2 強調画像、FLAIR のいずれも異常所見を認めず。第18病日の脳波、第24病日の ABR 異常なし。ムンプスウイルス抗体価は有意の上昇あり。急性期の第7病日と回復期の第50病日の血清、髄液中の抗グルタミン酸レセプター δ 2 抗体は、第7病日で陽性、第50病日では陰性化した (図2)。

外来で経過観察中であるが、3歳3カ月の時点まで、感冒などによる症状の再燃はみられず、粗大運動、微細運動、言語発達、いずれも年齢

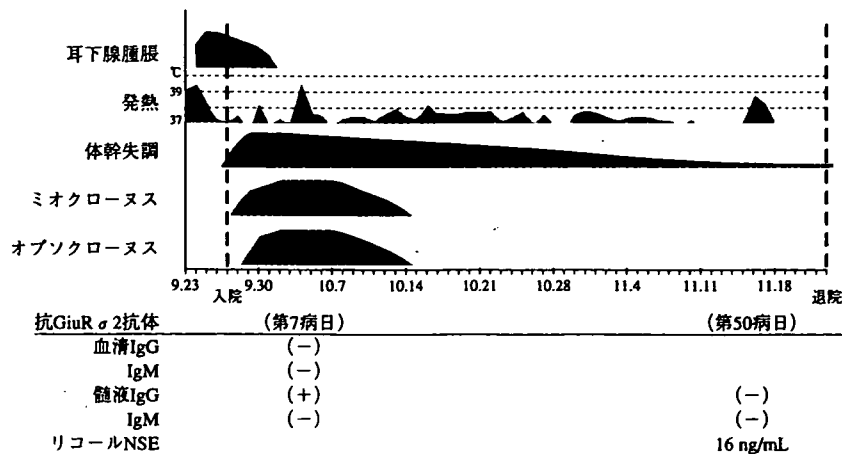


図2 臨床経過と検査所見

相応で順調である。

考 察

Opsoclonus myoclonus ataxia syndrome は、小児では神経芽細胞腫に伴う傍腫瘍性、あるいはウイルス感染に関与して発症することが多い比較的古い症候群で、ムンプス感染に引き続いての発症も散見される¹⁾²⁾。小児例では、知的障害や小脳症状を残すことが、治療開始遅延例に多く見られるとの報告がある。また神経芽細胞腫を合併しない例での突然死の報告もあり、脳幹の広汎な障害が示唆されている³⁾。同じく自己免疫機序が疑われる予後良好な急性小脳失調症とは対照的である。

本症例でも opsoclonus myoclonus ataxia の三症状のほかに、構音障害、咀嚼筋麻痺、顔面神経麻痺、発汗過多や唾液分泌亢進といった自律神経機能の障害が認められ、小脳のみならず脳幹の障害が示唆された。近年、さまざまな神経疾患において、グルタミン酸受容体に対する自己抗体が検出されることが報告されている。GluR δ 2抗体は小脳の purkinje 細胞に局在する GluR δ 2に対する自己抗体であるが、その持続的な存在が種々の小脳症状の発現に関与している可能性が報告されている。

高橋ら⁴⁾は、opsoclonus myoclonus ataxia syndrome で GluR δ 2抗体が9例全例に検出されたと報告した。杉山ら⁵⁾は、発症初期に急性小脳失調症と診断し、小脳症状が遷延化した症例で GluR δ 2抗体が検出され、その持続的な存在が慢性的な小脳の炎症をもたらしていると考え、あらためて慢性小脳炎と診断したと報告した。

また本症例では陰性だが、Rasmussen 脳炎・パラネオ・辺縁系脳炎・急性脳炎などで陽性になる GluR ϵ 2抗体についての高橋ら⁶⁾の検討によると、急性脳炎には病初期に GluR ϵ 2抗体が作られ、その後抗体価が低下する一群と、回復期から慢性期に GluR ϵ 2抗体ができてくる一群がある。前者は限局性脳炎の臨床特徴を示すことが多く、その発病に自己抗体が関与し、後者は全脳炎の臨床特徴を示すことが多く、その後遺障害発症に自己抗体が関与している可能性がある。さらに、その神経症状の発症時期が感染症状発現後3～5日であることから、抗原特異的T細胞反応が神経症状に関与していると推定している。

GluR δ 2抗体においても同様の機序が働いていると仮定すると、今回のわれわれの症例は、前者の病初期に自己抗体が作られ、その後抗体

価が低下する一群と考えられ、後遺障害なく順調であった臨床経過とも矛盾しない。今後、多数例の検討を重ねることにより、自己抗体測定の診断的意義が明確となり、またその消長を含めた検討をも行うことで、種々の神経疾患の予後判定に有用であると考えられる。

- 3) 石崎朝世：日児誌 91:3325-3340, 1987
- 4) 高橋幸利・他：Neuroimmunology 11:78, 2003
- 5) 杉山延喜・他：脳と発達 36:60-63:2004
- 6) 高橋幸利・他：平成15～16年度文部科学省科学研究費補助金（基盤研究C2）研究成果報告書：報告A. 20-32, 2005

著者連絡先

〒189-8511 東京都東村山市青葉町1-7-1
多摩北部医療センター小児科
村上綾子

● 文 献 ●

- 1) 大石芳久・他：脳と発達 34:369, 2002
- 2) 立野佳子・他：小児感染免疫 15:333, 2003

診断と治療〔第96巻・第3号〕特集予告
特集／ウイルス性肝炎のプライマリケア

【慢性ウイルス性肝炎の診断と経過観察】

- | | |
|----------------------------|------|
| 1. ウイルス性肝炎の診断と節目検診 | 榎本信幸 |
| 2. ウイルス性慢性肝炎の自然経過とチェックポイント | 金子周一 |
| 3. 注意すべき病態—肝炎劇症化・急性肝不全 | 持田智 |
| 4. ウイルス性肝炎の肝組織像 | 坂元亨宇 |
| 5. 肝細胞癌のスクリーニングと早期発見 | 松崎靖司 |

【慢性ウイルス性肝炎の予防と患者指導】

- | | |
|------------------------|------|
| 6. 肝炎ワクチン | 小池和彦 |
| 7. 慢性ウイルス性肝炎患者の栄養と運動指導 | 坂井田功 |
| 8. 肝移植とインフォームドコンセント | 市田隆文 |

【A型肝炎】

- | |
|------|
| 荒瀬康司 |
|------|

【EBウイルス・その他の急性肝炎】

- | |
|------|
| 橋本悦子 |
|------|

【B型肝炎】

- | | |
|--------------|------|
| 1. 診療ガイドライン | 茶山一彰 |
| 2. 抗ウイルス薬の進歩 | 横須賀收 |

【C型肝炎】

- | | |
|--------------------------------|-------|
| 1. 診療ガイドライン | 泉並木 |
| 2. ペグインターフェロン・リバビリン併用療法の現状と問題点 | 多田慎一郎 |
| 3. C型肝炎硬変のインターフェロン治療 | 西口修平 |
| 4. 小児のC型肝炎 | 藤澤知雄 |
| 5. 高齢者の治療 | 加藤道夫 |
| 6. 日常診療における肝発癌予防対策 | 八橋弘二 |
| 7. 瀉血療法 | 加藤淳 |

【トピックス】

- | | |
|---------------------------|------|
| 1. わが国におけるD型肝炎 | 森山光彦 |
| 2. わが国におけるE型肝炎とその他のウイルス肝炎 | 三代俊治 |
| 3. 肝炎の進行と線維化マーカー | 河井則文 |
| 4. ウイルス肝炎と肥満 | 竹田謙之 |
| 5. ウイルス遺伝子型と臨床 | 溝上雅史 |
| 6. HGFの臨床応用 | 井戸章雄 |

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

近畿大学医学部付属病院 神経内科¹⁾、静岡てんかん神経医療センター 臨床研究部長²⁾
稲次 洋平¹⁾、鈴木 秀和¹⁾、呉城 珠里¹⁾、豊増 麻美¹⁾、原 秀憲¹⁾、長谷川 隆典¹⁾、
西郷 和真¹⁾、三井 良之¹⁾、楠 進¹⁾、高橋 幸利²⁾

症例は、34歳女性。生来健康であったが、H17年6月10日頃より右上肢感覚過敏、握力低下を認めた。6月20日より右下顎の感覚過敏、6月30日には失語症認め7月2日当院紹介入院。入院後、臨床症状は増悪し疎通性不良となり感情失禁・幻覚症状・強制泣き笑い・不穏行動・精神運動発作などを認めるようになった。髄液検査所見は細胞数細胞数 28 /ul (mono90%) 蛋白 18 mg/dl、糖 56 mg/dl、血液検査では炎症所見は認めなかった。脳波は徐波化、頭部MRIは正常であった。さらに、髄液 HSV-DNA-PCR 陰性、細菌培養陰性、墨汁染色陰性、血液 C7HRP 陰性、膠原病関連自己抗体も陰性であり、血清抗 GluR 抗体陽性より非ヘルペス性辺縁系脳炎と診断した。ステロイドパルス療法・大量免疫グロブリン静注療法・抗てんかん薬にて治療を行なったところ、精神運動発作はみられなくなり疎通性の改善も認め、髄液所見が正常化した。現在は精神症状コントロール目的にて他院精神科病院へ転院し加療続けている。本症例は最近提唱されている若年女性に好発する非ヘルペス性辺縁系脳炎 (AJFNHE) と考えられた。抗 GluR 抗体陽性の非ヘルペス性辺縁系脳炎について若干の文献的考察を加えて報告する。

索引用語：抗 GluR 抗体、AJFNHE、免疫グロブリン大量療法

症例：34歳 女性

主訴：失語、右上肢不全麻痺

現病歴：H17年6月10日に右上肢感覚過敏、握力低下を自覚し、近医にて頸部 MRI 施行されるも異常認めなかった。6月20日より右下顎の感覚過敏自覚した。6月30日には失語困難な状態となり、7月2日当院紹介され脳炎疑いにて入院となった。

既往歴：25歳 子宮内膜症・卵巣嚢腫 (手術) 29歳 気管支喘息

家族歴：特記すべきことなし 職業歴：看護師

入院時現症

〔一般内科学的所見〕

身長 162cm、体重 48kg、体温 37.1℃、脈拍 74回/分・整、血圧 112/64mmHg、心音 異常なし、呼吸音 異常なし、腹部所見 異常なし

〔神経学的所見〕

高次機能：意識清明、失行・失認なし、

失語(+) (発語流暢、言語理解軽度不良、復唱・読字不良)

脳神経領域：右三叉神経第Ⅲ枝感覚過敏認め、その他異常なし

項部硬直：なし、握力：右 9kg、左 19kg でその他筋力は正常

感覚系：右上下肢に感覚過敏、深部腱反射：正常、病的反射：なし

失調：なし、Romberg 徴候 (-)、歩行：正常

〔神経所見のまとめ〕 伝導性失語、右不全麻痺・感覚過

敏

〔検査所見〕

(血算) (生化学) (凝固機能) 特記すべき異常なし
(その他) RF(-) ANA(-) C-ANCA (-) P-ANCA (-) C3 正常

抗 CL β 2GPI 抗体 (-) 抗 SS-A 抗体 (-) 抗 SS-B 抗体 (-) IgG 1000 mg/dl IgA222 mg/dl IgE296 IU/ml FT4 1.3 ng/dl TSH 0.8 uIU/ml 抗 TPO 抗体 (+) 抗 Tg 抗体 (+) TSH β 7 β 7 β 抗体 (-) CEA2.9 ng/ml CA19-9 3 U/ml CA125 22 U/ml sIL2 β 7 β 7 β 501 U/ml

<髄液検査> 初圧 16cmH₂O 細胞数 28 /ul (mono90%) 蛋白 18 mg/dl

糖 56 mg/dl IgG-index 0.96

<ウイルス学的検査>

HSV、CMV、EBV、HTLV-1、HHV-6、JCV、HIV、梅毒、結核は陰性

<その他> プリオン蛋白遺伝子異常なし、抗糖脂質抗体 (-)、抗 Hu・Yo 抗体 (-)

<抗 GluR 抗体>

	IgG \cdot ϵ 2	IgM \cdot ϵ 2	IgG \cdot δ 2	IgM \cdot δ 2
血清	+	-	+	+
髄液	-	-	-	-

〔画像検査所見〕

胸部 X-P、胸部腹部 CT：異常なし、頭部 SPECT：異常なし

頸椎 MRI: 異常なし、ABR: 異常なし、頭部 MRI (図 1)・脳波 (図 2)

[頭部 MRI 異常所見なし、脳波は一部徐波化認めた]

〔経過〕髄液検査にて細胞数 28 /ul 上昇あり、失語認め辺縁系脳炎としてアシクロビル(1500mg/日)投与も開始した。入院時は伝導性失語を認め疎通性とれていたが、徐々に疎通性も低下した。髄液検査し細胞数 47 /ul と上昇認め辺縁系脳炎増悪と考えステロイドパルス療法(メチルプレドニゾン 1000mg×3 日)行ったが、その頃より意識障害 JCS I 群から II 群へと悪化し、精神運動発作(流涎・徐脈・酸素濃度低下といった自律神経症状・口部自動症・意識変容)や右上下肢腱反射亢進や不随意運動なども認めるようになった。ステロイドパルス療法後も精神運動発作・不穏症状や錐体路・錐体外路徴候も軽快乏しく髄液検査にて細胞数 163 /ul と上昇認めた。脳炎に対し免疫グロブリン大量療法(γグロブリン 400mg/kg/日×5 日)精神運動発作にカルバマゼピン、不穏症状にリスペリドン投与開始した。6 日後の髄液細胞数 14 /ul と低下し精神運動発作も改善認めた。その後は、錐体路・錐体外路徴候も徐々に改善し髄液細胞数も正常化した。しかし、入院後 1 ヶ月の時に精神運動発作増悪を認め、脳炎症状増悪と考え 2 クール目の免疫グロブリン大量療法施行し、精神運動発作にフェニトイン追加した。その後徐々に精神運動発作も改善し、髄液細胞数の上昇もなく、脳波でも徐波改善認め正常化し転院となった。(経過について図 3 参照)

〔症例のまとめ〕

①精神運動発作、錐体路・錐体外路徴候認め、画像的には特異的な病巣を指摘出来ず②血清にて抗 GluR ε 2・δ 2 抗体陽性③免疫グロブリン大量療法が有効

〔考察〕

今回経験した辺縁系脳炎について、①辺縁系脳炎で難治性でんかん合併することに関わるグルタミン酸受容体抗体の役割と、②若年女性に好発し予後良好な脳炎として亀井らの報告する若年女性に好発する急性非ヘルペス性辺縁系脳炎(以下 AJFNHE)について以下に示す。

①グルタミン酸受容体 ε 2 (GluR ε 2) の発現部位は前脳にあり、シナプスの可逆性・神経形成パターンに関与しており、抗 GluR ε 2 抗体が、結合することによりシナプス興奮を惹起し、てんかんを発症すると考えられている。グルタミン酸受容体 δ 2 は主に小脳プルキンエ細胞に発現しており、その機能は不明である。¹⁾

②亀井らの報告する若年女性に好発する急性非ヘルペス性辺縁系脳炎

11 例のまとめ²⁾

- (1) 年齢: 平均 24.4 歳 (17~37 歳)
- (2) 性別: 全例女性
- (3) 初発症状: 発熱と精神症状は全例で認める

(4) 急性期の症状: 急速に意識障害の悪化・重篤な痙攣を呈する

(5) 痙攣に対する治療以前に、
意識障害が高度となった症例: 7 例
呼吸不全を呈した症例: 4 例

(6) 人工呼吸器による管理を要した症例: 9 例

(7) 経過中の症候:

oral dyskinesia などの不随意運動は全例で認める

錐体路徴候も 7 例で認める

(8) 頭部 MRI による病巣検出: 全例で極めて乏しい

(9) 7 例中 6 例が抗 GluR ε 2 抗体陽性、7 例中 5 例が抗 GluR δ 2 抗体陽性

(10) 治療効果: 抗ウイルス薬・副腎皮質ステロイドなどの治療に抵抗性で遷延

(11) 長期予後: 全例良好

本症例は上記にあてはまり AJFNHE と考えた。AJFNHE の病因については、サイトメガロウイルス、エンテロウイルス属との関連指摘する報告もあるが本症例ではエンテロウイルス属は検査していないがサイトメガロウイルスは陰性であった。AJFNHE は、以前は医療水準が低いために死亡していた可能性が高く過去の脳炎剖検例の報告をみると従来の acute diffuse lymphocytic encephalitis (ADLE) と AJFNHE は臨床的特徴が類似している。病理学的には前頭・側頭・頭頂葉・脳幹を中心に広汎に血管周囲のリンパ球浸潤が認められるが、グリアの増生はみられても軽度であり、脱髄は伴わず神経細胞は保たれると記載されている。反応性のグリアの増生が高度でないことは、AJFNHE の髄液細胞数や蛋白濃度が HSVE など他の脳炎よりも増加が少ない事実とも臨床的に符号する所見である。神経細胞が保たれているとの所見は長期的な予後良好との臨床経過と合致する。³⁾⁴⁾

本症例は上記に矛盾しないが、免疫グロブリン大量療法後より髄液所見の改善あったことや症状軽快からは免疫グロブリン大量療法が自己免疫的機序を抑え症状軽快したと考えられた。AJFNHE と免疫グロブリン大量療法については検索しえた限り認めなかった。非ヘルペス性辺縁系脳炎と免疫グロブリン大量療法について 1 例有効と考えられた症例を報告されている。⁵⁾

〔まとめ〕

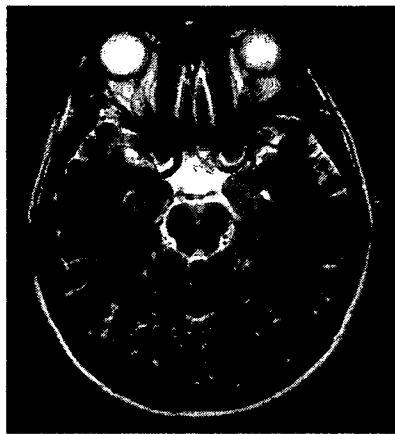
- ・抗 GluR 抗体陽性の AJFNHE と考えられた 1 例を経験した。
- ・本症例では、免疫グロブリン大量療法が有用であった。

抗 GluR 抗体を検索していただいた静岡でんかん神経医療センター高橋幸利先生に深謝申し上げます。

参考文献

- (1) 急性脳炎・脳症におけるグルタミン酸受容体自己抗体の役割の解明と治療法の研究：文部科学省研究成果報告書：2005：高橋幸利
- (2) Neuroinfection10 巻1号(2005:5)：亀井聡ら(一部改)
- (3) 神経内科、59(2):173-178:2003：亀井聡ら
- (4) 神経進歩：第8巻2号 179-187：飯塚礼二ら
- (5) 神経治療学：19巻3号 316:2002,5：森雅裕ら

頭部単純MRI



T2



FLAIR

図 1

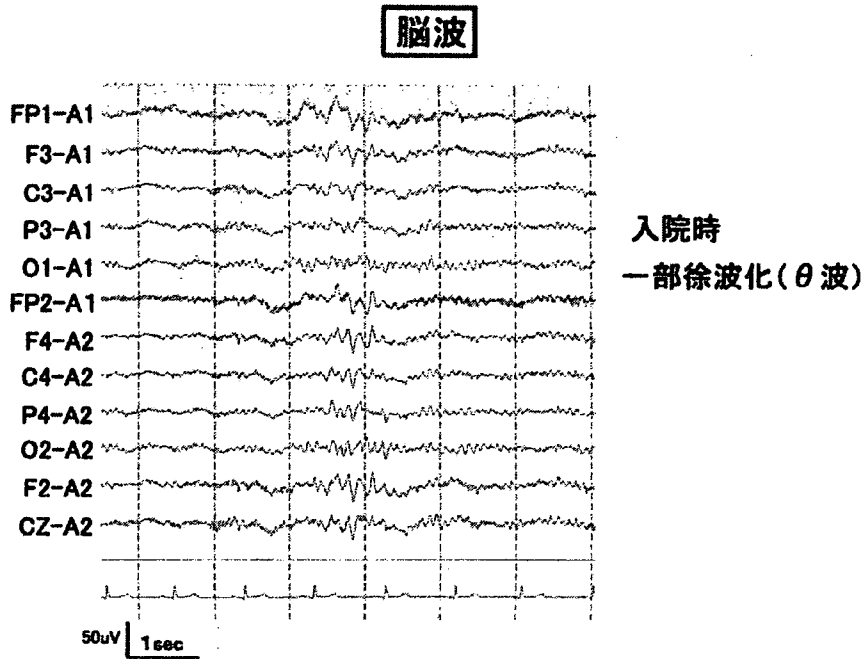


図 2

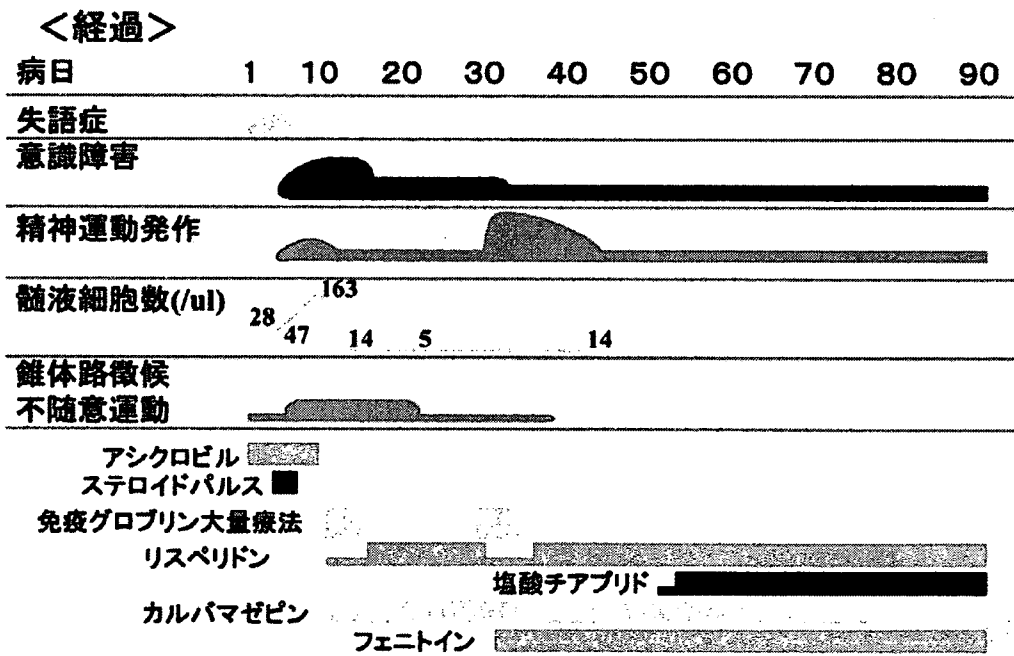


図 3

急性辺縁系脳炎・脳症の病理

Neuropathological findings of acute limbic encephalitis and encephalopathy



岡本幸市

Koichi OKAMOTO

群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学

◎急性辺縁系脳炎・脳症の剖検報告は少なく、まだ十分に解明されていない。非ヘルペス性急性辺縁系脳炎(NHALE)の原因は不明であるが、病理学的にはMRIでの急性期の異常所見はおもに浮腫を反映している可能性が高く、慢性期にはいわゆる海馬硬化に類似した病理を示すものと思われる。海馬硬化自体は種々の病因で生じるので、この病変からは病因は推定できない。若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎(AJFNHE)の病理所見では辺縁系に限局した病変はみられず、小血管周囲のリンパ球浸潤は軽度であり、むしろミクログリア/マクロファージの広範な活性化がおもな所見であり、ウイルス自体の感染による脳炎よりも何らかの原因に反応した病変(脳症)が示唆される。解明のためには今後の剖検例の集積が必要である。



辺縁系脳炎、辺縁系脳症、病理、剖検、海馬硬化

大脳辺縁系の障害を主体とする急性辺縁系脳炎・脳症の病態には種々のものがあり、①ウイルス直接侵襲性(一次性)脳炎・脳症、②傍感染性脳炎・脳症、③傍腫瘍性脳炎・脳症、④全身性膠原病合併脳炎・脳症、⑤その他・部類不能、に暫定的に分類されている。近年問題となっている“非ヘルペス性急性辺縁系脳炎(NHALE)”¹⁾や、亀井ら²⁾のいう“若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎(AJNHE)”は、傍感染性脳炎・脳症に分類されている。また、庄司¹⁾は急性辺縁系脳炎(ALE)の病因は多彩であることから一症候群としてとらえられ、ALEは病因別の名称に切り替わりつつあると述べている。ALEは比較的予後が良好なこともあり、剖検報告はきわめて少なく、その詳細な病理所見は十分に明らかにされていない。

本稿ではこれらのなかで、NHALEやAJNHEの病理所見などを中心に述べてみたい³⁾。

ウイルス直接侵襲性(一次性)脳炎・脳症

ヘルペス性辺縁系脳炎の剖検例の報告は多数あ

るので、成書を参考にさせていただきたい。非ヘルペス性ウイルス性辺縁系脳炎では、HHV-6によるものが最近注目されている。HHV-6は突発性発疹の原因ウイルスで、骨髄移植の経過中に辺縁系脳炎の症状と画像を示す。剖検例は辺縁系にHHV-6がみられている例もあるが、大田ら⁴⁾は臨床的にHHV-6と考えられる3例の剖検例を2007年の日本神経学会で報告している。それらの組織像ではHHV-6の出現や炎症細胞浸潤はみられず、海馬領域のCA1を中心とした部位に神経細胞脱落がみられ、ウイルス感染の病理像をとらない例があると述べている。この組織像は後述するNHALEの剖検所見に類似しており、注目に値する。

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎(NHALE)

庄司ら¹⁾のNHALEの定義では、①急性辺縁系脳炎症状、②両側海馬・扁桃体にMRIで異常、③髄液でHSV-1、HSV-2陰性、④髄液所見は軽度異常、⑤悪性腫瘍の合併なし、⑥比較的経過良好、



図 1 海馬領域¹²⁾

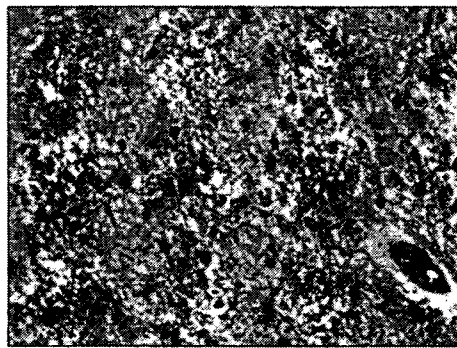


図 2 NHALEと考えられる例の病理所見
CA1 領域で神経細胞脱落, 海面状態, アストロサイトの増生がめだつ, HE 染色, ×100.

の 6 項目を満たすことであるが, これらの所見を満足する剖検例の報告はきわめて少ない。

都立神経病院の望月ら⁵⁾は 2006 年に, “Acute limbic encephalitis: A new entity?” というタイトルで 59 歳女性例を報告している。この症例は発熱 1 週後から意識障害と全身痙攣がみられ, MRI では両側の側頭葉内側と被殻外側に T2 と FLAIR で高信号病変を認め, 痙攣発現 12 日目に死亡している。剖検では軽度の脳腫脹以外に外観的には異常なし。組織学的には髄膜炎, 壊死, 出血, 血管炎などはなく, 海馬と扁桃体には神経細胞壊死の微小集簇, 神経食現象, 軽度のリンパ球浸潤といった脳炎様の所見がみられているが, HSV-1 & 2, HHV-6 は免疫染色ではいずれも陰性であったと記載されている。類似の剖検例を 2004 年の日本神経病理学会で三重大学の牧ら⁶⁾が報告している。53 歳女性で, 高熱と頭痛の 7 日後から意識障害, 全身痙攣が出現し, MRI で海馬と扁桃体に病変がみられ, 発症後 42 日目に死亡している。組織学的には, 海馬の CA1, 2, 4 に高度の, CA3 に中等度の神経細胞脱落と神経細胞壊死を認め(図 1), 肥大性アストロサイトの増生が著明であった。扁桃体にも神経細胞脱落, 神経食現象, 血管周囲に軽度の炎症細胞浸潤, アストロサイトの増生がみられたと記載されている。

著者らが検索できた老年病研究附属病院の 43 歳女性剖検例も類似の経過と病理所見を認めている³⁾。1985 年 9 月末に発熱がみられ, 近医で感冒として加療。3 日後に全身痙攣がみられ, 痙攣重積状態となった。11 日後の CT で両側側頭葉内側に低吸収域あり。髄液検査では細胞数と蛋白の軽度

の上昇あり。全経過 28 日で死亡。剖検所見ではおもに CA1 の神経細胞脱落, 海面状変化, アストロサイトの増生, ミクログリア/マクロファージの増加がみられた(図 2)。また, NHALE 例の MRI でしばしば異常がみられる前障でも, アストロサイトの増生とミクログリア/マクロファージの増加がみられた。大脳では軟膜や小血管周囲の炎症細胞浸潤はなかった。

第 85 回関東臨床神経病理懇話会で, 望月らと牧らの 2 例を鏡検する機会があったが, 2 例とも海馬領域ではアストロサイトの増生を伴う CA1 の神経脱落がめだち, 望月らの症例では海馬にミクログリア/マクロファージの増加と小血管周囲に軽度のリンパ球浸潤がみられた。望月らの症例では発症 20 日前後で, 牧らの症例では発症 1 カ月前後で剖検されたという, 発症から死亡までの期間の違いも十分考慮しなければならない。

NHALE でみられる側頭葉内側部の MRI 異常がどのような病変を反映しているのかはまだ十分解明されていない。三隅ら⁷⁾は, 痙攣と健忘で発症し, MRI で片側側頭葉内側面に限局した腫大と T2 画像で高信号を呈した 1 例で, 脳腫瘍との鑑別が困難であったため脳生検を施行した結果, 脳浮腫の所見のみで, 側頭葉内側部 MRI 異常は痙攣後に生じた脳浮腫と考えている。NHALE として報告されている例では全身痙攣を生じている例が多く, NHALE の一部での側頭葉内側病変は痙攣後に生じた脳浮腫が含まれている可能性を考慮する必要がある。

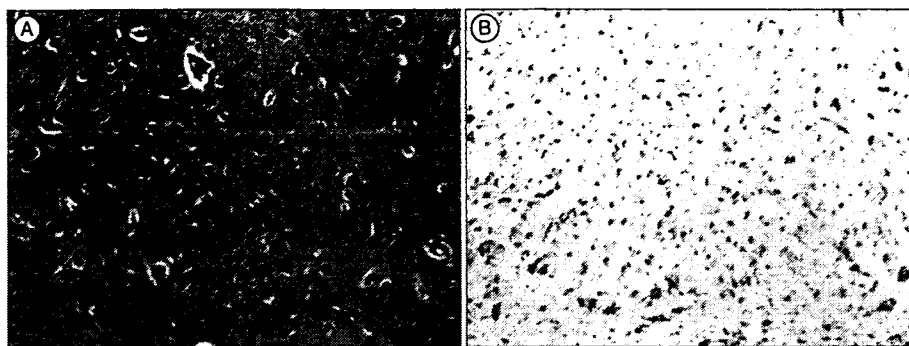


図 3 AJFNHEと考えられる例の病理所見

HE 染色では CA1 に神経細胞脱落やグリオシスはなく、病変はほとんど指摘できないが (A)、隣接切片での抗 CD68 抗体を用いた免疫染色ではミクログリア/マクロファージの増加が著明である (B)。×100。

比較のために、老年病研究所附属病院での 320 剖検例のなかから海馬硬化 (hippocampal sclerosis；すなわち CA1 を中心とした神経細胞脱落とアストロサイトの増生) のみられた 10 例 (54～90 歳，呼吸停止などによる，17 日～11 カ月の経過で死亡) を検討したが，望月ら，牧ら，自験例，大田らの例の海馬領域の病理所見との類似性がみられた³⁾。海馬硬化は虚血や痙攣後以外に，Alzheimer 病や種々の神経変性疾患でもみられており，辺縁系が障害された際にみられるかなり共通した病理所見である。それゆえ，海馬硬化様の病変が NHALE の本来の病変の後期像をみているのか，あるいは痙攣後の，いわゆる海馬硬化の所見が加わった病理をみているのかについてはなお不明であり，NHALE 病理像を明らかにするためには病初期に亡くなった剖検例の集積が必須である。

若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎 (AJFNHE)

亀井ら²⁾は，精神症状・意識障害・痙攣などの症状を呈し，急速に悪化し，しばしば人工呼吸器による管理を必要とするが，MRI で限局性の異常所見はなく，最終的な予後が比較的よい，若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎 (AJFNHE) の一群を報告している。その病理所見はなお曖昧であるが，AJFNHE と思われる剖検例も数例みられている。

著者らが検索できた症例は，前田ら⁸⁾が 1974 年に“急性びまん性リンパ球性髄膜脳炎の 3 剖検例”

として報告したなかの 1 例である。他の 2 例の標本は消失しており，検索できなかった。32 歳の女性で，感冒様症状・頭痛・発熱の後，数日して不眠・混迷・精神運動興奮などがみられ，拒食・尿失禁・強制笑い・チック様不随意運動，ミオクロヌス，大発作が頻発し，痙攣重積と除脳硬直様状態となり全経過 25 日で死亡した。髄液では細胞数 67，蛋白 25，糖 75。剖検所見では軟膜から大脳の広い範囲に小血管周囲性に軽度のリンパ球浸潤がみられ，CA1 では神経食現象が少数みられた。海馬領域を含めて大脳には広範囲にミクログリア/マクロファージの増加もみられた。海馬硬化の所見はみられなかった。

もう 1 例は名古屋大学神経内科の症例で，愛知医大加齢研で剖検された 27 歳の女性例である³⁾。発熱，口周囲の発疹がみられた後，10 日後から異常言動とほぼ 1 日中の抑うつ状態がみられ，その後全身痙攣，意識障害がみられ，全経過 50 日で死亡した。おもな剖検所見では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ミクログリア/マクロファージの増加が著明であったが，CA1 では神経細胞脱落やアストロサイトの増生はみられなかった (図 3)。

上記の 2 例は病理所見が近似しており，病理所見からは辺縁系に限局した病変はみられず，小血管周囲のリンパ球浸潤は軽度であり，むしろミクログリア/マクロファージの活性化がみられ，ウイルス自体の感染による脳炎よりも何らかの原因に

反応した病変(脳症)が示唆される。NHLE とは海馬領域の gliosis を伴う神経細胞脱落を欠く点で病理所見が異なっていた。

また亀井らは、飯塚ら^{9,10)}が“急性びまん性リンパ球髄膜脳炎”として報告している症例との類似性を述べている。飯塚らは7例の剖検例を検討しているが、これらの症例の特徴を、①軟膜および実質内の小血管周囲のリンパ球浸潤、②軽度のグリア反応、③神経細胞の変性、④白質を中心とする脳浮腫、とまとめている。これらの病変は一次性ウイルス脳炎でも二次性感染後脳炎でも発生しうると述べている。彼らのその論文の写真をみるかぎりでは、上述した2例に比べて血管周囲のリンパ球浸潤や脱髄などの病変が強い例が多いが、臨床像や病理所見に類似点も多く、今後 AJNHE と臨床的に診断された剖検例の集積が必要である。

傍腫瘍性辺縁系脳炎・脳症

著者らが検索できた症例は59歳の女性³⁾。2003年3月に全身痙攣発作がみられたが、神経学的に異常所見なし。髄液検査で細胞数と蛋白の軽度増加あり。行動異常、幻視、精神運動興奮などがあり、常時見守りが必要となった。MRIで両側側頭葉内側にT2、FLAIRで高信号あり。約6カ月後に肺癌の診断。全経過11カ月で死亡。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アストロサイトの増生、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。海馬領域の病変は前述の海馬硬化と類似していた。傍腫瘍性辺縁系脳炎・脳症では本例と同様に炎症所見を欠き、海馬硬化のみを示す剖検例の報告もある¹¹⁾。

謝辞：貴重な剖検例の検索にご協力いただいた名古屋

大学神経内科・坂野晴彦先生、愛知医大加齢研神経病理・吉田眞理先生、三重大学神経内科・葛原茂樹先生、老年病研究所附属病院・高玉真光先生、伊勢崎市民病院・新井正史先生、鈴木 豊先生、都立神経病院・望月葉子先生、群馬大学病態病理学・中里洋一先生に深謝致します。

文献

- 1) 庄司紘史：非ヘルペス性急性辺縁系脳炎：オーバービュー。 *Neuroinfection*, 12: 28-32, 2007.
- 2) 亀井 聡：若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎(Acute juvenile female non-herpetic encephalitis: AJFNHE)。 *神経研究の進歩*, 48: 827-836, 2004.
- 3) 岡本幸市・他：非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症が疑われた5剖検例の検討。急性脳炎のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明から新たな治療法確立に向けた研究(主任研究者：高橋幸利)。厚生労働科学研究平成18年度報告書, 2007, pp.33-35.
- 4) 大田恵子・他：骨髄移植におけるHHV-6関連脳症の検討。第48回日本神経学会総会(抄), 2007, p.335.
- 5) Mochizuki, Y. et al.: Acute limbic encephalitis: A new entity? *Neurosci. Lett.*, 394: 5-8, 2006.
- 6) 牧 聡樹・他：非ヘルペス性辺縁系脳炎の1剖検例。日本神経病理学会(抄), 2004, p.99.
- 7) 三隅洋平・他：痙攣発作で発症し側頭葉内側面に限局した浮腫を呈した1症例：非ヘルペス性急性辺縁系脳炎との関連について。 *臨床神経学*, 46: 214-217, 2006.
- 8) 前田 進・他：急性びまん性リンパ球性髄膜脳炎の3剖検例：特にヘルペス脳炎との鑑別について。 *最新医学*, 29: 568-574, 1974.
- 9) 飯塚礼二, 小林義康：急性瀰漫性リンパ球髄膜脳炎および脳症の病理。 *神経研究の進歩*, 8: 179-426, 1964.
- 10) Iizuka, R.: Beitrag zur akuten diffusen lymphocytären Meningoencephalitis und Encephalopathie: Klinik und Neuropathologie einer nicht spezifischen Reaktionform des zentralen Nervensystems. *Arch. Psychiat. Zeitsch. Neurol.*, 206: 705-717, 1965.
- 11) Shinohara, T. et al.: Pathology of pure hippocampal sclerosis in a patients with dementia and Hodgkin's disease: the Ophelia syndrome. *Neuropathology*, 25: 353-360, 2005.
- 12) Parenti, A.: *Carpenter's Human Neuroanatomy*, 9th ed. Williams and Wilkins, Baltimore, 1996, p.762.

* * *

症例報告

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

加藤 裕司¹⁾ 中里 良彦¹⁾ 田村 直俊¹⁾
富岳 亮¹⁾ 高橋 幸利²⁾ 鳥津 邦男¹⁾

要旨：症例は19歳男性である。意識障害，痙攣で発症し，振戦，ミオクローヌスが持続した。ステロイド大量療法後，持続性部分てんかん，動作性ミオクローヌス，羽ばたき振戦，協調運動障害が顕在化した。脳脊髄液中で5-HIAAの著明な低下をみとめた。動作性ミオクローヌスにはタンドスピロンが奏効した。本症例では，脳脊髄液中で抗グルタミン酸受容体 $\epsilon 2$ IgG 型抗体が検出され，自己免疫病態の関与する脳炎と考えた。

(臨床神経，47：429—433, 2007)

Key words：自己免疫性脳炎，抗グルタミン酸受容体抗体，持続性部分てんかん，動作性ミオクローヌス，タンドスピロン

はじめに

グルタミン酸受容体(GluR)は陽イオンチャネルを形成し，中枢神経系内の速い興奮性シナプス伝達をおこなう重要な分子で，神経発生，記憶・学習の中心的な役割を担っている^{1)~4)}。近年，感染にともなう自己免疫性脳炎で抗GluR抗体の関与が報告され⁵⁾，抗GluR抗体が脳炎症状の一部あるいは全体と関連を有する可能性が指摘されている。さらに，抗GluR抗体陽性の辺縁系脳炎の剖検例も報告され⁶⁾，新たな疾患単位として認識されつつある。

今回，われわれは，振戦，ミオクローヌス，持続性部分てんかん(epilepsia partialis continua: EPC)と多彩な不随意運動，痙攣を呈した自己免疫性脳炎の1例において，脳脊髄液中に抗GluR抗体を検出した。加えて，脳脊髄液中の5-hydroxyindole acetic acid (5-HIAA)の著明な低下を確認し，セロトニン作動薬タンドスピロンを投与したところ，動作性ミオクローヌスの改善をみた。こうした特異な経過をたどる抗GluR抗体陽性の自己免疫性脳炎は報告されておらず，これら症候の鑑別診断，治療に重要な症例と考え報告する。

症 例

患者：19歳，男性。
主訴：全身の震え。
家族歴・既往歴：特記事項なし。
現病歴：2006年2月某日より，39度台の発熱があり近医を

受診した。「インフルエンザ感染症」の診断で(インフルエンザ抗原検査は未施行)，リン酸オセルタミビルが処方された。翌日より解熱していたが，発熱して5日後の朝6時ころ，叫び声と物音がして家人が駆けつけると，全身を強直させていたため，近医へ救急搬送された。近医受診時には，譫妄状態，体温38.9℃で鎮静薬が投与された。鎮静から覚めておきあがろうとした時に顔面，四肢(上肢に強い)に震え，ビクツキが出現した。安静にしていると不随意運動は軽快したが，興奮したり動作時に増悪した。入院時よりフェニトインが投与されたが，不随意運動は改善しなかったため，ミタゾラムが追加された。発熱して11日後，症状が改善しないため当科へ転院した。

入院時現症：体温36.7℃，血圧154/82mmHg，心拍数100/min，整。意識は清明で，心肺に異常所見はなかった。甲状腺は触知しなかった。神経学的所見では，項部硬直をみとめ，口唇から両上肢に約8Hzの律動的な不随意運動に加え，関節運動をとともなうすばやい動きが持続し，振戦とミオクローヌスの混在と考えられた。また，会話時にvoice tremorをみとめた。

検査成績：血算，一般生化学，凝固検査は正常範囲内であった。甲状腺機能は正常範囲内で抗サイログロブリン抗体，抗TPO抗体は陰性であった。また，抗核抗体は陰性で，抗SSA抗体，抗SSB抗体，抗GAD抗体も陰性であった。Epstein-Barr virusのVCA-IgM抗体は陰性であった。脳脊髄液は，外観は水様透明で，初圧150mmH₂O，細胞数1/mm³(M:P=1:0)，蛋白46mg/dl，糖53mg/dlと蛋白の軽度上昇をみとめた。脳脊髄液中のヘルペスウイルスおよびインフルエンザの抗体価の有意な変動はみとめず，PCR法でも陰性であった。頭部MRIでは異常所見をみとめなかった。第8病日に施

¹⁾埼玉医科大学 神経内科〔〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町大字毛呂本郷38番地〕

²⁾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・小児科〔〒420-8688 静岡県静岡市葵区漆山886番地〕
(受付日：2006年12月16日)

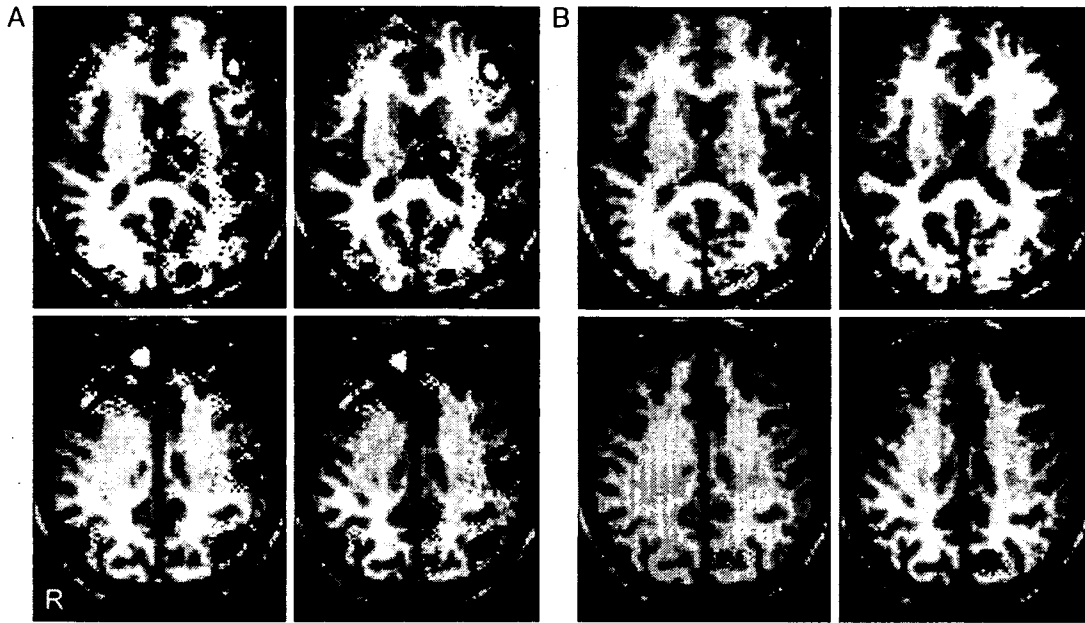


Fig. 1 ^{99m}Tc-ECD SPECT comparing with average blood flow in cerebellum. Longitudinal change in SPECT. A: 8th hospital day. B: 25th hospital day.

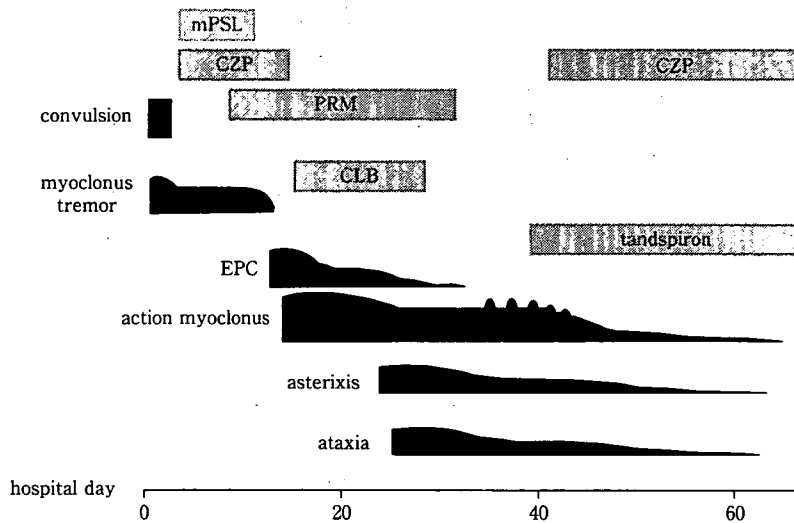


Fig. 2 Clinical course
 mPSL: methyl predonisolone
 CZP: clonazepam
 CLB: clobazam
 PRM: primidone
 EPC: epilepsia partialis continua

行した ^{99m}Tc-ECD 脳血流 SPECT では大脳平均血流量は軽度低下しており、小脳平均血流を基準とした相対表示では、左視床、両側前頭葉を中心に血流減少をみとめた (Fig. 1A)。

経過 (Fig. 2) : 入院時、末梢血、脳脊髄液中の炎症所見が乏しいことから、自己免疫性脳炎を考え、ステロイド大量療法 (メチルプレドニゾン 500mg/日、6日間) を施行した。また、振戦、ミオクローヌスに対しては、クロナゼパムとプリミドン

を併用した。これらにより振戦、ミオクローヌスは軽快した。第13病日より右顔面～頸部、右上肢の痙攣が持続するようになり、いわゆる EPC を呈した。また、同時期より両上肢遠位筋 (右側に優位) に動作性ミオクローヌスがみとめられ、食器が口の前で不規則に揺れ、内容物がこぼれるようになった。体幹にも動作性ミオクローヌスがみとめられ、立ちあがろうとすると比較的粗大で不規則なふるえが出現し独歩不能で、立

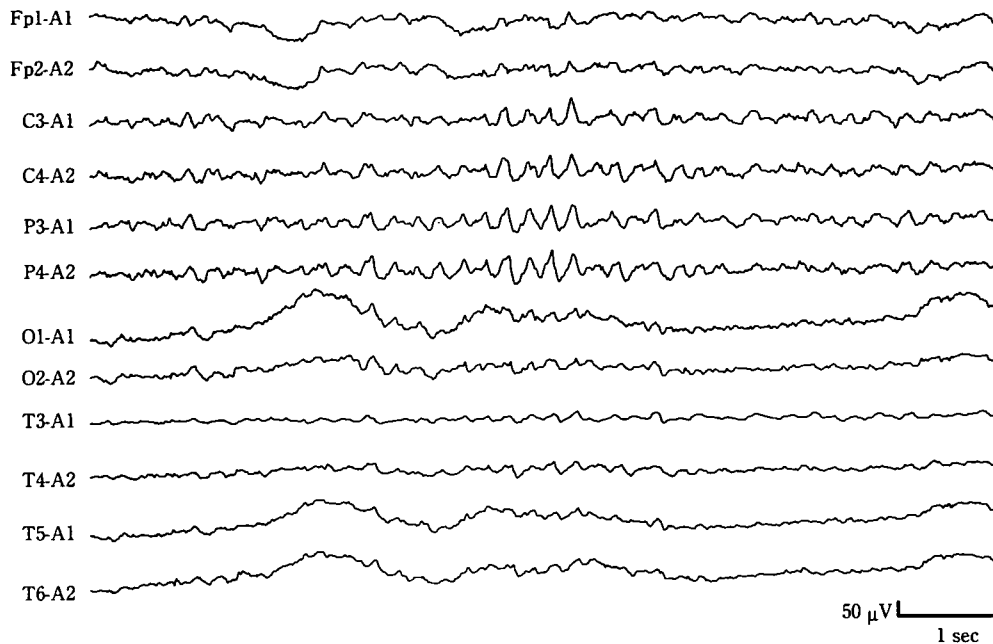


Fig. 3 The electroencephalogram on the 14th hospital day shows continuous diffuse slow waves.

位保持にも介助を要した。第14病日の脳波は4~5Hzのθ波が主体で棘波はみとめなかった (Fig. 3)。

第15病日、クロナゼパムからクロバザムへ変更した。第22病日にはEPCは改善したが、新たに両上肢を前方挙上し両手を背屈させると不規則に関節の背屈を維持できず、いわゆる羽ばたき振戦を呈し、アステリキシス (asterixis) と考えられた。加えて、第24病日には四肢協調運動障害が出現した。肝機能障害が出現したことから、クロバザム、プリミドンは漸減・中止とした。第23、32病日の脳波はα波が主体であったが全般性に徐波が散見された。第25病日のSPECTは正常化していた (Fig. 1B)。

第31病日から、しばしば全身に硬直、身震いが1~2分間出現するようになった。第15病日に提出した脳脊髄液中の5-HIAAは2.4ng/ml (基準値: 21.3~35.7) と著明に低下していたことから、肝機能障害改善後、第40病日よりタンドスピロンを投与した。その後、残存していた動作性ミオクローヌスも軽快し、第50病日には独歩可能となり、第86病日リハビリ科へ転科した。

なお、第7病日の検体でおこなった抗GluR抗体の検討では脳脊髄液中の抗GluR2 IgG型抗体が陽性であった。抗GluR2 IgM型抗体、抗GluR82 IgM型抗体、抗GluR82 IgG型抗体は陰性であった。

考 察

本症例は、感染後に強直性痙攣で発症し、意識障害改善後より振戦、ミオクローヌスが出現した。末梢血、脳脊髄液に炎症所見をみとめなかったことから、免疫介在性脳炎を考え、ステロイド大量療法を施行した。MRIは経過中、4度施行しいずれ

も異常はなかったが、第8病日に施行した脳血流SPECTで左視床、両側前頭葉に血流減少をみとめた。この所見は、第25病日の時点で正常化しており、本症例の主病巣と思われる。本症例の特徴は、全身痙攣発作の回復後に多彩な不随意運動、EPCが長時間持続し、その内容が変化したことである。本症例は、髄液中で抗GluR抗体が陽性であった点、ステロイドが奏効した点を考慮し、自己免疫性脳炎と考えた。また、ミオクローヌスを中心とした不随意運動、EPCなどの一連の症候は脳炎に起因するmotor disordersと考えた。

入院当初みられた振戦、ミオクローヌスは、ステロイド大量療法、さらにクロナゼパムを加えたところ、ミオクローヌスは消失し振戦が主体となった。そこで、プリミドンを併用したところ、症状の改善をみた。振戦、ミオクローヌス消失後、EPC、動作性ミオクローヌスが顕在化した。EPCは、通常の抗てんかん薬では無効なことが多く難治性とされている⁷⁾ことからクロバザムを投与した。クロバザムはわが国では2000年に発売された比較的新しい薬で、すみやかに有効血中濃度に達し、他の抗てんかん薬で十分な効果がえられないばあいの併用薬としてもちいられ、その有効性⁸⁾およびEPCへの奏効例⁹⁾が報告されている。作用機序はベンゾジアゼピン系受容体に選択的に結合し、GABAニューロンの働きを増強すると考えられる。クロバザムによりEPCは消失したが、動作性ミオクローヌスは残存した。

本症例は、動作性ミオクローヌスの責任病巣である小脳歯状核遠心系と橋被蓋には異常をみとめなかったが、その投射部位である視床-大脳皮質系にはSPECTで血流低下をみとめた。左視床で血流低下をみとめたことは、EPCが右顔面~頭部、右上肢にみられたこと、右上肢優位に動作性ミオクローヌスをみとめたこととの関連が示唆される。そこで、脳脊髄液

中の 5-HIAA を測定したところ、著明な低下をみとめたため、セロトニン作動薬タンドスピロンを投与し、動作性ミオクローヌスも改善した。タンドスピロンは、膜電位の過分極作用あるいは GABA 放出の増強作用というクロナゼパム、バルプロ酸ナトリウムとはことなる機序で神経活動を抑制することが考えられる¹⁰⁾。低酸素脳症にひき続いておこる動作性ミオクローヌス (Lance-Adams 症候群) に対しては、セロトニン前駆体である 5-hydroxytryptophan (5-HTP) 投与の有効性が確立している¹¹⁾。一般に低酸素脳症以外のミオクローヌスを呈する疾患では脳脊髄液中の 5-HIAA 低下はまれで、5-HTP 療法も効果がないとされている。しかし、本症例のように脳炎に合併した opsoclonus-polymyoclonia 症候群でも 5-HIAA 低下が報告されている¹²⁾。今後、脳炎においても難治性の動作性ミオクローヌスをみとめる症例では、脳脊髄液中の 5-HIAA 低下を確認し、セロトニン作動薬を積極的に投与すべきと考える。

EPC 改善後に顕著になった羽ばたき振戦、四肢協調運動障害は、薬剤による副作用の可能性も完全には否定できないが、脳炎にともなう一連の症候と考える方が自然であろう。本症例でみとめた羽ばたき振戦は電気生理学的検討をおこなっていないが、臨床的にそれまでのミオクローヌスとは出現様式がことになっており、アステリキシスの可能性が大きい。脳炎にともなうアステリキシスの報告はまれであるが、ミオクローヌス改善後にアステリキシスが顕在化したウイルス性脳炎の報告がある¹³⁾。また、視床出血にともなうアステリキシスの報告があり、本症例のアステリキシスの病巣として視床の関与が示唆された¹⁴⁾。

本症例では脳脊髄液中の抗 GluR $\epsilon 2$ 抗体が陽性であった。抗 GluR 抗体が産生される機序は明らかではないが、2つの説が提出されている。感染、外傷などから T 細胞が活性化され、細胞性免疫による組織障害がおこり、その結果として中枢神経系内に抗体が産生されるという説¹⁵⁾¹⁶⁾と、何らかの感染にともなって生成された抗体が分子相同性を有すると GluR に対する抗体となり¹⁷⁾、けいれん重積などにより透過性の亢進した血液脳関門を通過し、中枢神経系で障害をおこす説である。本症例は、末梢血中で抗 GluR 抗体が検出されなかったことより前者の説にあてはまると考えられるが、抗体産生の始まった時期を推定することはできない。抗 GluR $\epsilon 2$ 抗体は、小児の EPC を呈する Rasmussen 脳炎⁵⁾¹⁸⁾で高率に陽性であるが、急性脳炎や非進行性の EPC でも陽性を示すこと¹⁸⁾から、中枢神経系での自己免疫反応の関与を示す抗体と考えられている。本症例でも不随意運動、EPC といった症状の出現に関与した可能性がある。持続性、難治性の不随意運動、EPC を呈する症例では、抗 GluR 抗体の検索が必要と思われる。

文 献

1) 木下彩榮, 重本隆一: グルタミン酸受容体と神経疾患. 脳の科学 (1999 年増刊号) 1999 ; 21 : 153—157

- 2) 小室 仁, 熊田竜郎: 神経の発生と発達におけるグルタミン酸受容体の役割. Clin Neurosci 2006 ; 24 : 153—156
- 3) 中沢一俊: グルタミン酸受容体と記憶・学習. Clin Neurosci 2006 ; 24 : 157—160
- 4) Pin JP, Duvoisin R: Neurotransmitter receptors I. The metabotropic glutamate receptors: structure and functions. Neuropharmacology 1995; 34: 1—26
- 5) Takahashi Y: Infections as causative factors of epilepsy. Future Neurol 2006; 1: 291—302
- 6) Mochizuki Y, Mizutani T, Isozaki E, et al: Acute limbic encephalitis: A new entity? Neurosci Lett 2006; 394: 5—8
- 7) Ropper AH, Brown RH: Principles of neurology, 8th ed. McGraw-Hill, New York, 2005, p 281
- 8) Corman C, Guberman A, Benavente O: Clobazam in partial status epilepticus. Seizure 1998; 7: 243—247
- 9) 高橋輝行, 田村正人, 津田浩昌ら: 周期性一側性てんかん型放電 (PLEDs) が再出現した持続性部分てんかんの 1 例. 神経内科 2003 ; 58 : 399—406
- 10) 三苦 博, 岩崎孝之, 三浦英明ら: セロトニン作動薬タンドスピロンが有効であった動作性ミオクローヌスの 1 例. 神経内科 1998 ; 49 : 432—437
- 11) Van Woert MH, Sethy VH: Therapy of intention myoclonus with L-5-hydroxytryptophan and a peripheral decarboxylase inhibitor, MK 486. Neurology 1975; 25: 135—140
- 12) 西山和利, 城所功文, 松本恵子ら: 経過中髄液 5-HIAA の変動した opsoclonus-polymyoclonia 症候群. 神経内科 1992 ; 36 : 83—85
- 13) Muneta S, Yamashita Y, Fukuda H, et al: Asterixis and atstatic seizures in association with bilateral insular lesions in a patient with viral encephalitis. Internal Medicine 1995; 34: 756—761
- 14) Donat JR: Unilateral asterixis due to thalamic hemorrhage. Neurology 1980; 30: 83—84
- 15) 高橋幸利: 小児期中枢神経感染症による難治てんかんにおける抗 GluR $\epsilon 2$ 自己抗体の存在. 日本小児科学会誌 2002 ; 106 : 1402—1411
- 16) Takahashi Y, Matsuda K, Kubota Y, et al: Vaccination and infection as causative factors in Japanese patients with Rasmussen syndrome: Molecular mimicry and HLA class I. Clin & Dev Immunol 2006; 13: 381—387
- 17) Rogers SW, Andrews PI, Gahring LC, et al: Autoantibodies to Glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. Science 1994; 265: 648—651
- 18) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al: Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. Neurology 2003; 61: 891—896