

Abstract

**Autoimmune encephalitis with anti-glutamate receptor antibody presenting as epilepsy partialis continua and action myoclonus: a case report**

Yuji Kato, M.D.<sup>1)</sup>, Yoshihiko Nakazato, M.D.<sup>1)</sup>, Naotoshi Tamura, M.D.<sup>1)</sup>, Ryo Tomioka, M.D.<sup>1)</sup>,  
Yukitoshi Takahashi, M.D.<sup>2)</sup> and Kunio Shimazu, M.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Saitama Medical University

<sup>2)</sup>National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders

A 19-year-old man was admitted to our hospital with tremor and myoclonus that appeared after several episodes of consciousness disturbance and generalized convulsions. While steroid therapy resolved these symptoms, epilepsy partialis continua (EPC) and action myoclonus developed. Clobazam improved the EPC, but action myoclonus persisted. Oral tandospirone (30 mg/day) was given because 5-hydroxyindole acetic acid (5-HIAA) was markedly decreased in the cerebrospinal fluid (CSF). After 10 days of this therapy, most action myoclonus disappeared and he could perform fine motor skills. Although the MR structural images were unremarkable, cerebral SPECT showed decreased uptake in the left thalamus and bilateral frontal lobes. The antibody against glutamate receptor subunit  $\epsilon 2$  was positive in the CSF.

This is the first report of autoimmune encephalitis with anti-glutamate receptor antibody presenting as low level of 5-HIAA in the CSF. Tandospirone was effective for action myoclonus.

(Clin Neurol, 47: 429—433, 2007)

**Key words:** autoimmune encephalitis, anti-glutamate receptor antibodies, epilepsy partialis continua, action myoclonus, tandospirone

## = 症 例 報 告 =

## 小児非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の1例

— acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS) との比較—

菊地 正広<sup>1</sup> 渡邊 周永<sup>1</sup> 高橋 幸利<sup>2</sup>

**要旨** 9歳で発症した非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHALE) の1男児例を経験した。症例は4日間の発熱、消化器症状の後、けいれん重積、意識障害、精神症状で発症した。けいれんは薬剤抵抗性の複雑部分発作や全身強直間代発作で pentobarbital の持続静注を必要としたが、離脱後は明らかな神経学的後遺症を残さなかった。経過中、両側前障に FLAIR 画像で一過性の高信号域を認めた。一方、本症例は非典型的ではあったが、栗屋・福山らの「特異な脳炎・脳症後てんかんの一群」、あるいは佐久間らの acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS) とも考えられ、頻回のけいれんを特徴とする感染後辺縁系脳炎は一部で AERRPS とオーバーラップするものと考えられた。

**見出し語** 辺縁系脳炎, 特異な脳炎・脳症後てんかんの一群, acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS), 抗グルタミン酸受容体抗体, 前障

## はじめに

ヘルペス脳炎様の辺縁系症状で発症する急性脳炎で、ウイルス学的検索によりヘルペスウイルスの関与が証明されず比較的予後の良好な症例が内科領域で非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (non-herpetic acute limbic encephalitis, 以下 NHALE) として報告されてきている<sup>1)</sup>。本疾患は20~30歳代に好発し、小児例の報告はまだそれほど多くない。今回、発熱、嘔吐などの感染症状の後、けいれん重積で発症し、MRIで両側前障に一過性の高信号域を認めた NHALE と考えられる9歳男児例を経験した。本症例は急性期から回復期まで種々の抗けいれん薬に抵抗する複雑部分発作や全身強直間代発作を呈し、いわゆる「特異な脳炎・脳症後てんかんの一群」の概念にも含まれるとも考えられたので、その関連性についても文献的考察を加え報告する。

## I 症 例

**症 例** 9歳男児

**主 訴** 発熱、けいれん、意識障害

<sup>1</sup> 日立総合病院小児科

<sup>2</sup> 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

連絡先 〒317-0077 日立市城南町2-1-1

日立総合病院小児科 (菊地正広)

E-mail: masahiro.kikuchi@ibabyo.hitachi.co.jp

(受付日: 2006. 5. 18, 受理日: 2006. 9. 11)

**家族歴** 特記すべきことなし。

**既往歴** 熱性けいれん (1歳, 2歳時。脳波異常なし)

**現病歴** 2003年10月11日より発熱 (最高40.1℃) が続き、嘔吐、腹痛もあった。14日に当科を受診し、倦怠感が強いので入院となった。

**入院時現症** 体温40.2℃。顔色やや不良。皮膚に水泡なし。意識は清明で、臍上部に圧痛を認めたが、肝脾は触知しなかった。頸部リンパ節触知せず。その他、一般理学的、神経学的所見に異常はみられなかった。

**入院時検査所見** 血液検査で WBC 1,000/ $\mu$ l, Plt 69,000/ $\mu$ l と血球減少を認め、AST 120 U/l, ALT 117 U/l, LDH 667 U/l, フェリチン 1,125 ng/ml,  $\beta$  2MG 2.76 mg/l と上昇していた。骨髓穿刺では有核細胞数は正常で血球貪食像はみられなかった。

**入院後経過 (図1)** 入院後、輸液のみで翌日には解熱し嘔気、嘔吐も消失したが、寝ていることが多く腹痛を時々訴えていた。入院3日目の17日夜、39℃の再発熱とともに、眼瞼のピクツキ、上肢から全身に拡がる1分程度の間代性けいれんがみられた。けいれんは diazepam 静注で一時的に抑制したが、その後眼瞼、四肢のピクツキ、全身の間代性けいれんが頻発し、発作間歇期も意識レベルは Japan Coma Scale (JCS) 20程度であった。髄液検査では細胞数 1/ $\mu$ l, 糖 62 mg/dl と正常であったが、蛋白は 45 mg/dl と軽度上昇していた。頭部 CT, MRI では異常を認めなかったが、脳波は全般性高振幅徐波であった (図2)。

脳炎の診断で midazolam (MDL) 持続静注, methylprednisolone (mPSL) パルス療法3日間とともに、翌日より

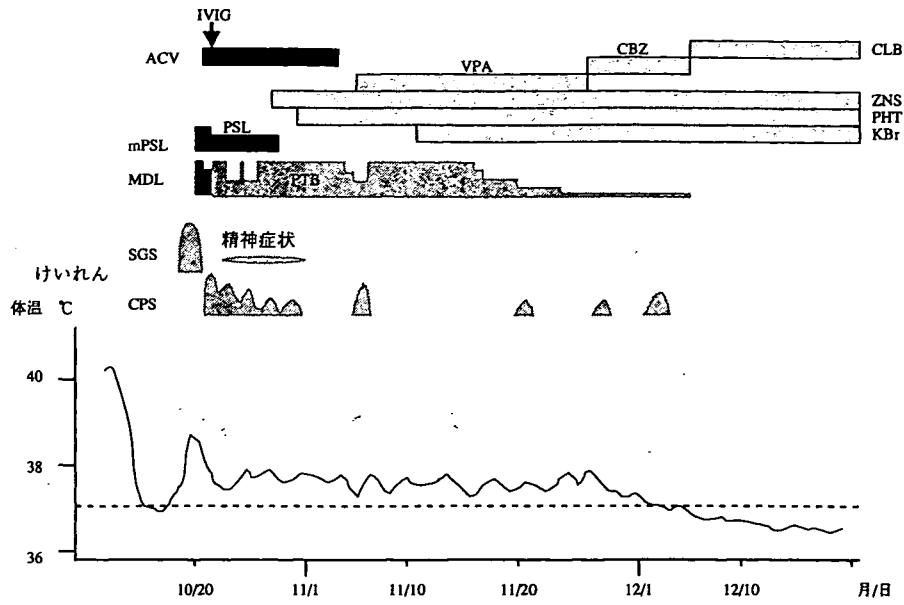


図1 入院後経過

IVIG: intravenous immunoglobulin, ACV: acyclovir, mPSL: methylprednisolone, MDL: midazolam, PSL: prednisolone, PTB: pentobarbital, VPA: valproate sodium, CBZ: carbamazepine, CLB: clobazam, ZNS: zonisamide, PHT: phenytoin, KBr: potassium bromide, SGS: secondary generalized seizure, CPS: complex partial seizure

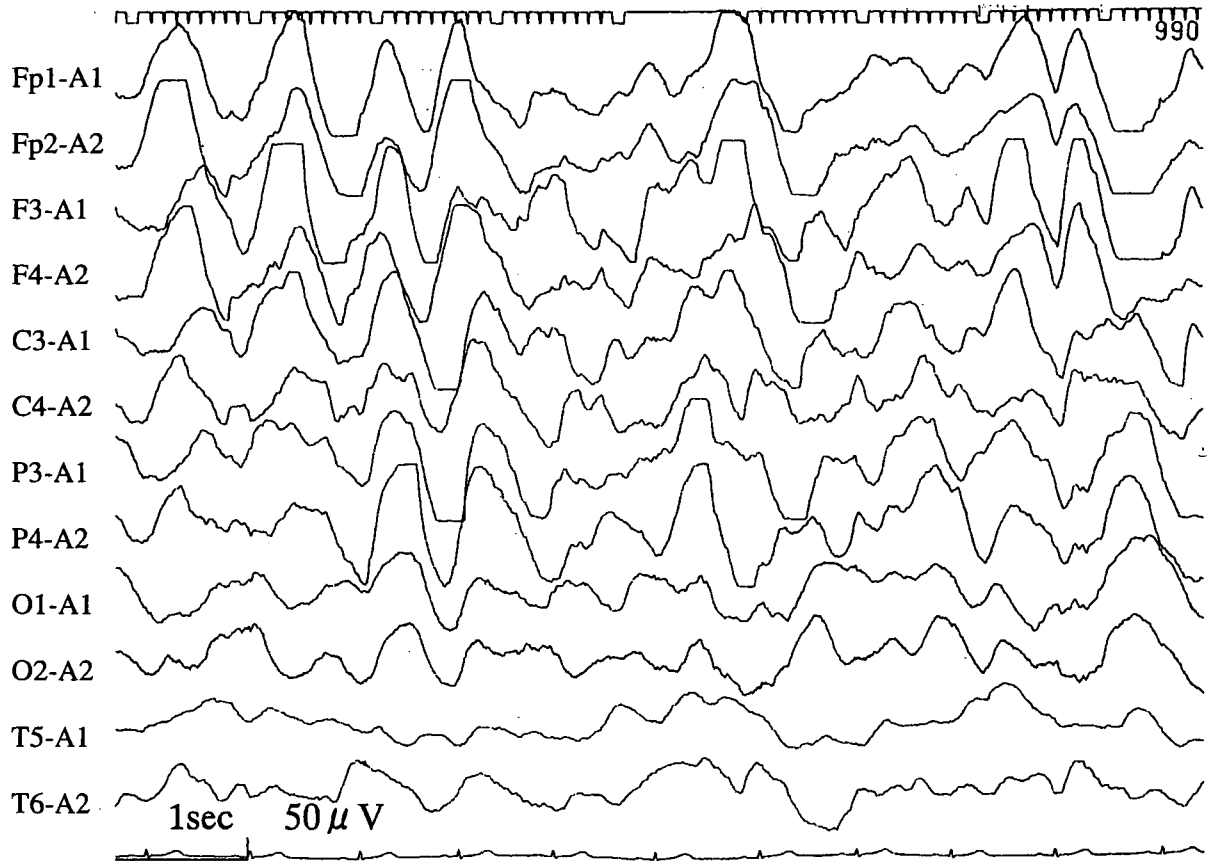


図2 発症時脳波 (10月18日)

全般性高振幅徐波が出現している

acyclovir (ACV) を11日間使用したが、右上肢を伸展、左上肢屈曲、両下肢を伸展、一点凝視し口をもぐもぐさせる複雑部分発作や全身強直間代発作が頻発した。発作間歇期には「虫が見える」「友達が後ろにいる」「友達の声が聞こえる」などの幻視、幻聴や見当識障害、構音障害、記憶障害がみられた。けいれんはMDL持続静注でも完全にコントロールできないためpentobarbital (PTB) 持続静注を開始しようやく消失した。以後、けいれんはPTBを減量すると出現するという状態をくりかえし $\gamma$ -globulin, valproate sodium (VPA), carbamazepine (CBZ) などによる治療に抵抗した。幻視、見当識障害は発作群発時に特に顕著であった。その後けいれんはzonisamide (ZNS), phenytoin (PHT) に臭化カリウム (KBr), clobazam (CLB) を加えることによりコントロールできるようになり、11月末PBTから離脱、37℃台後半の発熱も落ち着き12月19日退院となった。その後ZNS, CLB, PHT, KBrを継続しているが、半年後、1年後に複雑部分発作の群発がみられた。6カ月後の田中 Binet テストでIQは107であった。3カ月後の脳波では基礎波の徐波化、多焦点性棘波が残っていた。

脳炎発症時(10月18日)のその他検査所見では抗核抗体陰性、血清補体正常であった。10月18日の髄液ではNSE正常、髄液サイトカインはIL-6が182 pg/ml (正常値0.11-0.59 pg/ml<sup>17)</sup>)と上昇していたが、IF $\gamma$ は上昇していなかった。ウイルス検索では10月18日の髄液単純ヘルペスウイルス(HSV)抗体の上昇はなく、髄液HSV-PCRも陰性であった。その他のウイルス抗体価も調べた範囲では有意な上昇はみ

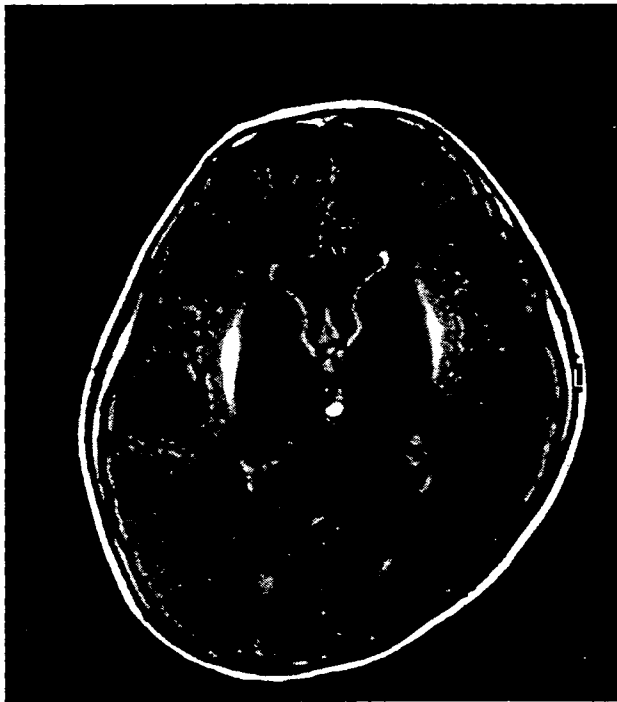


図3 頭部MRI (10月27日FLAIR)  
両側前障に高信号を認める

られなかった。11月10日の髄液の抗グルタミン酸受容体(GluR)抗体は $\delta 2$ 抗体がIgM, IgGとも陽性であったが、 $\epsilon 2$ 抗体は陰性であった。血清GluR抗体はIgM $\epsilon 2$ 抗体, IgG $\delta 2$ 抗体が陽性であった。

経過中、10月27日の頭部MRI拡散強調、FLAIR画像で両側前障に対称性の病変を認めたが、1カ月後のMRIでは消失していた(図3)。海馬には明らかな変化はみられなかった。6カ月後の頭部MRIでは明らかな脳萎縮はみられなかった。

## II 考 察

近年、単純ヘルペス脳炎様のけいれん、意識障害、精神症状など辺縁系の症状で発症し、比較的予後がよく、ウイルス学的検索でもHSVが検出されない急性辺縁系脳炎の一群が報告されてきている。楠原ら<sup>1)</sup>はこれらをNHALEとして提唱し、①両側海馬・扁桃体などの辺縁系にMRI異常を示し、②髄液で軽度の細胞増加・蛋白増加を認め、③髄液からのPCR, ELISAでHSV-1, HSV-2陰性、④悪性腫瘍の合併がなく、⑤比較的予後は良好と定義し、感染を契機に発症する自己免疫性脳炎の可能性を示唆している。一方、湯浅らはMRI上明瞭な辺縁系病変を欠く類似の症例をnon-herpetic, non-paraneoplastic acute reversible limbic encephalitis (MRI negative) (NHNP-ARLE (N))として報告している<sup>2)</sup>。小児科領域でも近年同様の症例の報告が散見されるようになってきているが、その病態機序についてはいまだ明らかになっていない<sup>3)</sup>。本症例も臨床症状、経過、両側前障に可逆性高信号病変がみられたことなどからNHALEと考えられたが、海馬・扁桃体病変は確認できなかった。NHALEにおける前障病変は楠原、吉川らが報告しており<sup>1)</sup>、吉川らはこの前障病変は海馬・扁桃体病変が確認できない場合でも通常のMRI撮影法でもとらえやすいため、NHALEの診断に有用な所見であるとしている。両側性ヘルペス脳炎の症例ではKimuraらが本症例と同様の前障のみの病変を報告している<sup>4)</sup>。

NHALEにおける髄液IL-6の検討はまだ少ないが、Asaokaらは6例のNHALEでヘルペス脳炎よりは低値であったが、髄液IL-6は有意に上昇していたと報告している<sup>5)</sup>。高橋らも同様にNHALEの2症例で髄液IL-6の上昇を報告し、NHALEの病態として大脳辺縁系を炎症の場とした何らかのウイルス感染症を契機とする宿主側の免疫応答であると推測している<sup>6)</sup>。本例でも髄液IL-6が182 pg/mlと高値であったが、IF $\gamma$ は検出感度以下であり、これらの報告と一致していた。

一方、本症例は急性期経過が短く、非典型的ではあったが、急性期から回復期まで複雑部分発作や、その二次性全般化発作が頻発し、種々の抗けいれん薬に抵抗し、barbiturateからの離脱が困難だった点など栗屋・福山らの「特異な脳炎・脳症後てんかんの一群」<sup>7)</sup>、あるいは佐久間らのacute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS)<sup>8)</sup>にも類似するものと考えられた。AERRPSは、①急性発症で急性期が

2週間以上持続, ②経過を通じ同一の部分発作が持続, ③けいれんの頻発と重積化, ④けいれんの難治性, ⑤各種原因検索でも病因不明を特徴とする疾患概念で, 髄液では軽度の細胞・蛋白増加がみられ, しばしば先行感染を有するなど NHALE と類似する点も多い。近年, AERRPS においても MRI 上での一過性辺縁系病変の報告もみられ, 頻回のけいれんによる浮腫の可能性も指摘されているが, その病態は明らかではない<sup>10)</sup>。

近年, 感染を契機とする中枢神経系疾患(傍感染性中枢神経系疾患)で, グルタミン酸受容体(GluR)に対する自己抗体が病態に関与しているのではないかと考えが広まってきた。Rasmussen 脳炎では AMPA 型 GluR3<sup>11)</sup> や NMDA 型 GluR $\epsilon$ 2<sup>12)</sup> に対する自己抗体が報告され, opsoclonus-myoclonus 症候群や慢性小脳炎では, 小脳 Purkinje 細胞に限局して発現している GluR $\delta$ 2 に対する自己抗体が報告されている<sup>13)14)</sup>。急性脳炎においては, 辺縁系脳炎等の限局性脳炎では初期から GluR $\epsilon$ 2 抗体が髄液中に出現し, 小児の広汎性脳炎では回復期以降に GluR $\epsilon$ 2 抗体が髄液中に出現することが報告されている<sup>12)15)16)</sup>。

NHALE の症例報告においても髄液, 血清中に GluR 自己抗体が検出されたという報告が増加しており, これら症例が自己抗体が介在する辺縁系脳炎(脳症)である可能性が推測されてきている<sup>17)18)</sup>。一方 AERRPS においても髄液抗 GluR $\epsilon$ 2 抗体の検出が報告されており, 抗 GluR $\epsilon$ 2 抗体と AERRPS の発症病態との関連性を示唆するものである<sup>19)</sup>。本例では血中抗 GluR $\epsilon$ 2 抗体は検出されたが, 髄液抗 GluR $\epsilon$ 2 抗体は陰性であり, 血中抗 GluR $\epsilon$ 2 抗体はむしろ脳炎により崩壊した神経細胞に対して反応した結果できたものであり, NHALE の発症には関与していないと考えられた<sup>20)</sup>。抗 GluR $\delta$ 2 抗体は髄液, 血中とも陽性であったが, 患者は軽度の構音障害を認めたのみで明らかな小脳失調は認められなかった。

以上のように, 本例は臨床的に楠原らの提唱した NHALE に一致する症例と考えられた。髄液抗 GluR $\epsilon$ 2 抗体が陰性だった点など検査上は従来の報告例と合致しない点もあるが, その臨床経過からは AERRPS の概念と共通する点も多く, 頻回のけいれんを特徴とする傍感染性辺縁系脳炎は一部で AERRPS とオーバーラップするという考えを支持するものと思われた。

#### 文 献

- 1) 楠原智彦, 庄司敏史, 加地正英, 綾部光芳, 日野英忠. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の存在について. 臨床神経 1994;34:1083-8.
- 2) 湯浅龍彦, 根本英明, 木村暁夫. 精神症状で発症, 比較的若

年女性を冒し画像所見に乏しい急性可逆性辺縁系脳炎—4 症例の報告と考察. 神経内科 2003;59:45-50.

- 3) 吉川秀人, 山崎佐和子. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の小児例. 脳と発達 2003;35:429-31.
- 4) 西岡桃子, 今村善彦, 津留 陽, 森内浩幸. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の一小児例. 脳と発達 2004;36 (suppl):S381.
- 5) Kimura S, Nezu A, Osaka H, Saito K. Symmetrical external capsule lesions in a patient with herpes simplex encephalitis. *Neuropediatrics* 1994;25:162-4.
- 6) Asaoka K, Shoji H, Nishizaka S, et al. Non-herpetic acute limbic encephalitis: cerebrospinal fluid cytokines and magnetic resonance imaging findings. *Intern Med* 2004;43:42-8.
- 7) 高橋輝行, 亀井 聡, 三木健司, 小川克彦, 水谷智彦. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎(NHALE)の自験2例における髄液中サイトカインの検討. 臨床神経 2003;43:162-9.
- 8) 福山幸夫, 栗屋 豊, 林 北見, 宮本晶恵. 特異な脳炎・脳症後てんかんの一群について. 厚生省神経疾患研究「難治性てんかんの予防と対策に関する研究」昭和63年度報告書. 1989:131-6.
- 9) 佐久間啓, 福水道郎, 神山 潤. Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures の治療に関する検討. 脳と発達 2001;33:385-90.
- 10) 和合正邦, 河村 隆, 藤井 寛, ら. MRI で一過性に異常を認めた“特異な脳炎・脳症後てんかんの一群”と考えられる2症例. 小児科臨床 2001;54:883-90.
- 11) Rogers SW, Andrews PI, Gahring LC, et al. Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. *Science* 1994;265:648-51.
- 12) 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.
- 13) 杉山延喜, 浜野晋一郎, 望月美佳, 田中 学, 高橋幸利. 抗グルタミン酸受容体 $\delta$ 2抗体が陽性の慢性小脳炎の1例. 脳と発達 2004;36:60-3.
- 14) 高橋幸利, 西村成子, 坂口直美, ら. オブソクローヌス・ミオクローヌス症候群における抗 GluR $\delta$ 2 自己抗体. *Neuroimmunology* 神経免疫学 2003;11:78.
- 15) 高橋幸利. 小児期中枢神経系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. 日児誌 2002;106:1402-11.
- 16) Takahashi Y. Infections as causative factors of epilepsy. *Future Neurology* 2006;1:291-302.
- 17) 林 祐一, 松山善次郎, 高橋幸利, ら. 抗グルタミン酸受容体 $\delta$ 2,  $\epsilon$ 2抗体をみとめた非ヘルペス性脳炎の1例. 臨床神経 2005;45:657-62.
- 18) 根本英明, 高橋幸利, 湯浅龍彦. 自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎 (autoantibody-mediated acute reversible limbic encephalitis (AMED-ARLE)). *Neuroinfection* 2005;10:44-6.
- 19) 伊藤弘道, 東田好広, 杉本真弓, 森 健治, 黒田泰弘, 高橋幸利. 抗グルタミン酸受容体 $\epsilon$ 2自己抗体が認められた特異な脳炎・脳症後てんかん(栗屋・福山)の1例. 脳と発達 2004;36:85a.
- 20) 高橋幸利, 西村成子, 藤原建樹, 湯浅龍彦, 亀井 聡. 急性脳炎・脳症の病態におけるグルタミン酸受容体抗体の役割. 脳と発達 2004;34 (suppl):S180.

**A Case of Non-Herpetic Acute Limbic Encephalitis in Childhood  
— Comparison with Acute Encephalitis with Refractory Repetitive Partial Seizures (AERRPS) —**

Masashiro Kikuchi, MD, Shuei Watanabe, MD and Yukitoshi Takahashi, MD

*Department of Pediatrics, Hitachi General Hospital, Hitachi, Ibaraki (MK, SW) ;*

*Department of Pediatrics, National Epilepsy Center, Shizuoka Medical Institute of Neurological Disorders, Shizuoka (YT)*

A 9-year-old boy was diagnosed as non-herpetic acute limbic encephalitis (NHALE). Four days after the gastrointestinal infection, he developed a generalized seizure accompanied with delirium and psychiatric change, which evolved into intractable seizures. These seizures were complex partial seizures or generalized tonic clonic seizures, and were highly resistant to many anticonvulsants. Magnetic resonance imaging of the brain demonstrated reversible symmetrical high-intensity lesions in the claustra on the diffusion-weighted image. Laboratory findings did not suggest herpes simplex virus infection. Further, the clinical findings were consistent with those in acute encephalitis with refractory repetitive partial seizures (AERRPS). We assume that a part of AERRPS belongs to the category of parainfectious limbic encephalitis with repetitive seizures.

*No To Hattatsu 2007;39:221-5*

**第4回日本小児神経学会「医療的ケア」講師研修セミナー**

日時 平成19年6月2日(土) 午前9時～午後5時

場所 北海道大学学術交流会館第一会議室(札幌)

参加費 1万円(ホテル, 交通手段はご自分でお取り下さい)

定員 80名

主催 日本小児神経学会社会活動委員会

会長 斉藤伸治(北海道大学病院小児科)

連絡・申し込み先

〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目  
北海道大学医学部小児科 斉藤伸治  
Tel:011-706-5954, Fax:011-706-7898,  
E-mail:ss11@med.hokudai.ac.jp

\*参加を希望される方は, FAXもしくは, E-mailにてご連絡下さい. 参加案内をお送りいたします.

\*テキストとして, 日本小児神経学会社会活動委員会, 編. 医療的ケア研修テキスト. (京都: クリエイツかもがわ, 3000円) を事前にご購入いただくようお願いいたします.

**プログラム**

1. 医療的ケアの基本概念と法的位置づけ  
北住映二(心身障害児総合医療療育センター)
2. 心身障害児の呼吸障害への基本的対応: 吸引・気管切開管理・NIPVを含んで  
石川悠加(国立病院機構八雲病院)
3. 胃食道逆流症への外科的対応の実際的諸問題・胃瘻の管理  
佐々木文章(北海道大学小児外科: 予定)
4. 心身障害児の栄養管理・経管栄養の管理  
平元 東, 徳光亜矢(北海道療育園)
5. 障害児の嚥下障害の評価と対応  
木下憲治(北海道医療大学)
6. 医療的ケアの学校での実施のための実際的諸問題  
樋口和郎(済生会重症心身障害児施設なでしこ)
7. 問題点の討論と今後のセミナーのあり方など  
司会・杉本健郎(第二びわこ学園)

## 抗グルタミン酸受容体 $\epsilon$ 2抗体と辺縁系脳炎

高橋 幸利

要旨：神経症状出現時に意識障害が軽度で、精神症状、幻覚などの辺縁系症状で発症する限局性脳炎型（24例）症例と、初発直後より重度の意識障害が見られる広汎性脳炎型（22例）症例において、抗GluR $\epsilon$ 2・GluR $\delta$ 2抗体を検討した。限局性脳炎型では髄液中の抗GluR $\epsilon$ 2抗体は発病初期に陽性となり、N末エピトープを含むのに対し、広汎性脳炎型では回復期・慢性期に陽性化する症例が多い。以上より、限局性脳炎型では感染により産生された抗体がGluR $\epsilon$ 2分子とも反応する特性を有し、抗GluR $\epsilon$ 2抗体として血清中に検出され、血管の透過性亢進などにより中枢神経系に至り、脳炎症状の一部に関与しているかもしれない。

(Neuroinfection 12:39-44, 2007)

### 【はじめに】

疫学調査から推定すると日本の脳炎患者は年間2000人ほどあり、極一部を除き抗ウイルス剤など特異的治療法が存在しないウイルス感染によるため、急性期治療は対症療法が主体となっている。その結果、生命予後ならびに生存しても後遺症が大きな問題となっている。急性脳炎・脳症の病態には、①ウイルス直接侵襲（1次性）脳炎・脳症、②傍感染性脳炎・脳症、③傍腫瘍性脳炎・脳症、④全身性膠原病合併脳炎・脳症、⑤その他・分類不能があると推定される。最近、ウイルス抗原のPCRによる同定、抗原検出キットなどが普及し、ウイルス直接侵襲が確実に否定できるようになり、感染症に伴って発症する脳炎の中には、ウイルス直接侵襲ではなく、感染に伴って駆動される生体反応により脳炎症状が起きていると思われる“②傍感染性脳炎・脳症”の存在が大きい事が分かってきた。我々は②-④の病態では生体反応として自己免疫的機序が働いていると考え、グルタミン酸受容体（GluR）に着目して、自己免疫介在脳炎の研究を行ってきた<sup>1-6)</sup>。

GluRにはイオンチャネル型と代謝型が存在し、イオンチャネル型GluRは陽イオンチャンネルを形成し、Na<sup>+</sup>やCa<sup>2+</sup>の流入が起こり、中枢神経系内の早い興奮性シナプス伝達の中心的役割を担っている重要な分子である<sup>7,8)</sup>。イオンチャネル型GluRにはAMPA型・NMDA型などの分子多様性が存在し、その多岐に渡る機能の基盤となっていて、神経回路形成、シナプス可塑性、記憶・学習、神経細胞死等

の極めて重要な生理的役割を担っている(表1)。よって、GluRの機能が傷害されると高次脳機能障害が引き起こされることは想像に難くない。また、てんかんなどの痙攣性の病態にもGluRは深く関与していて、内側側頭葉てんかんでは、興奮性シナプス結合の再構成による反回性興奮回路の形成に関与していると考えられ<sup>1)</sup>、興奮毒性の中核的働きを担っているとされている。

NMDA型GluRのひとつであるマウスGluR $\epsilon$ 2は胎生期には広く中枢神経系に発現し、生後は前脳に限局するサブユニットで、NMDA受容体依存的シナプス可塑性と記憶・学習にかかわる重要な分子である。一方、GluR $\delta$ 2は小脳の発生に伴って発現し、プルキンエ細胞に特異的に発現する分子で、平行繊維-プルキンエ細胞シナプスに局在する。GluR $\delta$ 2ノックアウトマウスの研究から、GluR $\delta$ 2は、成体ではプルキンエ細胞の樹状突起遠位部の平行繊維とのシナプス形成の強化・維持分子として働くのと同時に、発生過程では登上繊維支配を近位樹状突起に留めるといった働きをしていることが推定されている。我々は、GluR $\epsilon$ 2・GluR $\delta$ 2二つのGluRに対する自己抗体高感度測定系と抗GluR $\epsilon$ 2自己抗体のエピトープ解析システムを構築した<sup>9)</sup>。

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎(non-herpetic acute limbic encephalitis, ALE)は、①急性脳炎、②両側海馬・扁桃体などにMRI病変、③髄液では軽度の細胞増多、蛋白増加、④髄液からのPCR・抗体測定(EIA)で単純ヘルペスウイルス感染が否定される、⑤傍腫瘍症候群が否定できる、⑥比較的予後が良好などといった特徴が報告されている<sup>10-12)</sup>。A

LEの中には大脳皮質や海馬などにMRIのFLAIR画像で高信号病変を示す症例があり(図1)、ミエリン関連分子を標的とした自己抗体を持つADEMが白質に、GluRなどを標的とした自己抗体を持つRasmussen症候群が皮質にFLAIR高信号病変を示すことを考えると、海馬や大脳皮質の神経分子に対する自己免疫がALEでは働いている可能性がある。そこで著者らは髄液中の自己抗体を検査できた急性脳炎脳症46例について、臨床症状と血清・髄液中抗GluRε2抗体を検討したので報告する。

表1. グルタミン酸受容体(GluR)の多様性と機能

グルタミン酸受容体の多様性

Subfamilies	サブユニット		シナプス可塑性*	記憶学習	神経パターン形成†	自発運動‡	発現部位
	マウス	ラット					
AMPA GluRα	α1-α4	GluR1-GluR4					
Kainate GluRβ GluRγ	β1-β3 γ1, γ2	GluR5-GluR7 KA1, KA2					
NMDA GluRε	ε1	NR2A	○	○			びまん性前脳
	ε2	NR2B	○		○		
	ε3	NR2C					小脳顆状細胞
	ε4	NR2D				○	視床、脳幹
GluRζ GluRη	ζ1	NR1					びまん性
	η1	NR3A					
GluRδ	δ1	δ1					内耳有毛細胞
	δ2	δ2					小脳プルキンエ細胞

\* LTP †Morris water maze ‡Brainstem trigeminal complex §Open field test

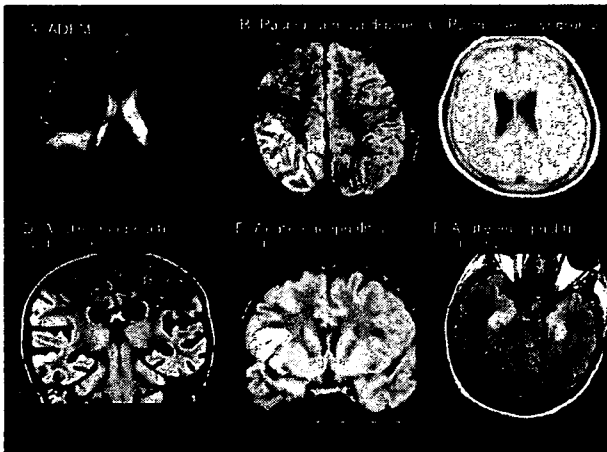


図1

【対 象】

急性脳炎の発病初期の臨床症状から、46例を限局性脳炎型(Localized)と広汎性脳炎型(Wide-spread)に分類した。限局性脳炎型(24例)は神経症状出現時に意識障害が軽度で、精神症状、幻覚、単発のけいれん発作などの辺縁系症状<sup>12)</sup>を示す症

例で、臨床症状からはALEに合致する症例である。広汎性脳炎型(22例)は神経症状出現時より重度の意識障害が見られるもので、痙攣重積などに初期から陥ることが多い臨床型である。

【方 法】

我々は、テトラサイクリンにより目的遺伝子の発現を調節できるTet-systemを用いてGluRε2およびGluRδ2のstable expression cellsを樹立し、GluRに対する自己抗体の高感度測定を可能にし<sup>1,4,9)</sup>、大腸菌発現系を用いて抗GluRε2自己抗体のエピトープ解析システムを確立し、検討を行った。

【結 果】

限局性脳炎型の発病年齢は33.0±18.4歳と若年成人に多く、広汎性脳炎型は10.2±15.3歳と小児に多かった<sup>3)</sup>。脳炎の原因となる先行感染症は、多くの症例で上気道炎といった診断に止まり、原因ウイルスの同定にはいたっていない場合が多いが、限局性脳炎型などでは、広汎性脳炎型に比べて先行感染症が明らかでない症例(27.3%)が多かった。先行感染症から神経症状出現までの潜時は、限局性脳炎型(5.0±4.4日)、広汎性脳炎型(4.9±3.4日)と各病型で有意差はなかった。初発神経症状は、限局性脳炎型では精神症状(31.8%)・認知記憶障害(18.2%)といった非痙攣性の症状が多く、痙攣重積などは予後不良群のみに見られるに過ぎない。広汎性脳炎型では痙攣・痙攣重積で発病する症例が大半であった。限局性脳炎型では、その後の経過中に22例中8例(36.4%)に痙攣重積(複雑部分発作重延状態を含む)が出現しているが、後遺症としててんかんは24例中0例、知的障害は24例中2例(8.3%)、運動障害は24例中2例(8.3%)と少なく、認知障害が24例中12例(50%)と程度の差はあるが残りやすかった。広汎性脳炎型では経過中、痙攣重積を21例中17例(81.0%)と高率に認め、後遺症としててんかんは19例中13例(68.4%)、知的障害は17例中10例(58.8%)、運動障害は18例中8例(44.4%)と高頻度で、重度な後遺症が多かった。髄液細胞数は限局性脳炎型が61.7±114.0 /mm<sup>3</sup>、広汎性脳炎型が26.9±41.5 /mm<sup>3</sup>で、各病型で有意差はなかった。髄液タンパク濃度は限局性脳炎型が37.6±21.8 mg/dl、広汎性脳炎型が36.4±24.9 mg/dlで、各病型で有意差はなかった。

血清中の抗GluRε2抗体は、限局性脳炎型14例中



11例 (78.6%)、広汎性脳炎型20例中16例 (80.0%) と多くの症例で認められ、陽性率は臨床病型 (限局性・広汎性) や予後とは関連が見られなかった (図2)。血清中の抗GluRε2抗体の出現病日は、神経症状出現日を基点とすると、限局性予後良好 (9.6±6.9日)、限局性予後不良 (35.5±23.3日)、広汎性予後良好 (17.3±5.8日)、広汎性予後不良 (19.4±21.9日) と限局性脳炎予後良好型で早かったが有意差はなかった。

髄液中の抗GluRε2抗体は、限局性脳炎型20例中16例 (80.0%) で、広汎性脳炎型19例中10例 (52.6%) で認められた。抗GluRε2抗体の出現率と予後との関連は、限局性脳炎型では有意な関連は見られなかったが、広汎性脳炎型では関連が見られ (p=0.03、フィッシャー直接確率)、抗GluRε2抗体が陽性であると予後が不良となる傾向が見られた (図2)。髄液中の抗GluRε2抗体の出現病日を、神経症状出現時を起点として病型ごとに検討すると、限局性脳炎型では発病初期に陽性となる症例が多いのに対し、広汎性脳炎型では21日以降の回復期・慢性期に陽性化する症例が多い (図3-A)。髄液中のIgM-GluRε2自己抗体の出現病日で見てみると限局性脳炎型・予後良好例では全例60日以内であるのに対し、広汎性脳炎型・予後不良例では全例21日以降であった (図3-BC)<sup>5)</sup>。髄液のGluRε2自己抗体を複数回測定できた限局性型症例での出現・消退を見てみると、4例は陽性から陰性化、2例は陽性のまま、1例は急性期に陰性から陽性化した (図3-D)。

血清と髄液での抗GluRε2抗体の出現経過を症例ごとに比較すると、限局性脳炎型では血清中に先に出現しその後髄液に出現するパターンが多かった。広汎性脳炎型では一定のパターンをとらなかった (図4)。

限局性脳炎型の症例で、髄液抗GluRε2抗体陽性群 (19例) と陰性群 (6例) で初発神経症状を比較すると、陽性群では記憶障害・見当識障害などで発症する例が多く、陰性群では痙攣で発症する例が多かった。神経症状発現後、高度の意識障害が出現するまで間の神経症状を比較すると、髄液抗GluRε2抗体陽性群では陰性群に比べて、行動異常・幻覚・睡眠障害などがみられることが多い傾向にあったが、痙攣は両群で差が見られなかった。

髄液中抗GluRε2抗体のエピトープを比較すると、限局性脳炎型では急性期4例中4例、慢性期1例中1例で細胞外ドメインのN末がエピトープとなっていたのに対し、広汎性脳炎型では急性期4例中0例、

慢性期5例中1例でN末がエピトープとなっていたに過ぎない (図5)。

広汎性脳炎型の髄液中の抗GluRε2抗体は、後遺障害の中では、知的障害 (p=0.03、Mann-Whitney's U test)、てんかん (p<0.01、フィッシャー直接確率) の出現と関連があり、運動障害とは関連が見られなかった。限局性脳炎型の髄液中の抗GluRε2抗体は、後遺障害 (知的障害・てんかん・運動障害) とは有意な関連が見られなかった<sup>13)</sup>。

血清の抗GluRδ2抗体は、限局性脳炎型6/8例、広汎性脳炎型9/12例に見られ、髄液中抗GluRδ2抗体は、限局性脳炎型11/15例、広汎性脳炎型7/9例に見られたが、予後とは有意な関連は見られなかった。

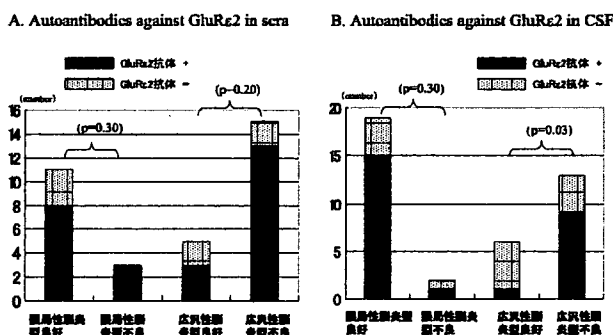


図2

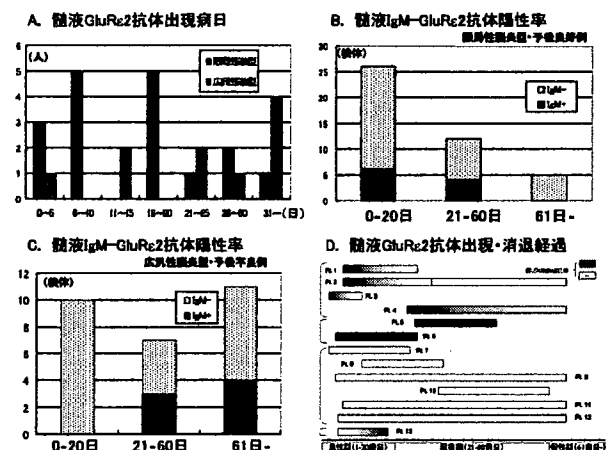


図3

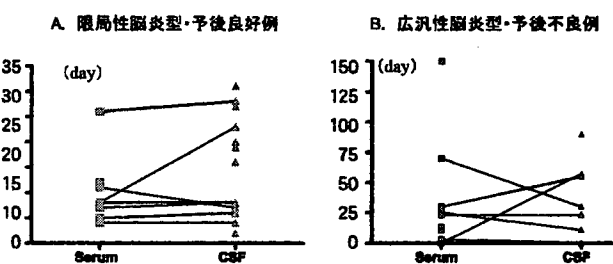


図4. 血清および髄液中GluRε2抗体出現病日の比較

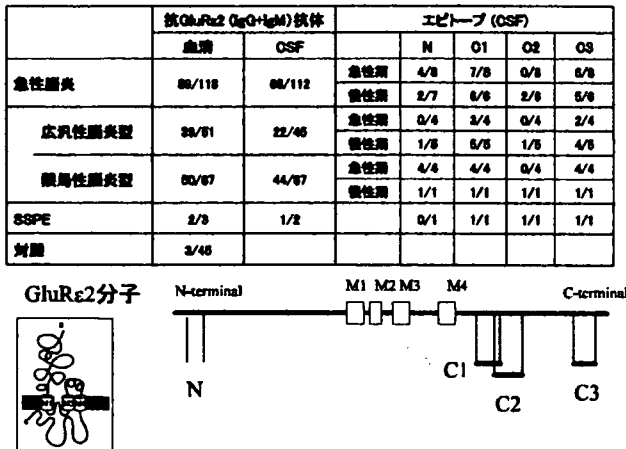


図5. 抗GluRε2抗体エピトープ解析の結果

【考 察】

急性脳炎発病初期に意識障害が軽度で、精神症状、幻覚、単発のけいれん発作などの辺縁系症状で発症する限局性脳炎型と、初期より重度の意識障害が出現し、痙攣重積などに初期から陥ることが多い広汎性脳炎型に分類し、臨床特徴・GluR自己抗体・予後などを検討した。

辺縁系症状で発症する限局性脳炎型は、発病年齢が33.0±18.4歳と若年成人に多く、先行感染症から神経症状出現までの潜時は3-5日程度で、初発神経症状は精神症状・認知記憶障害・頭痛といった非痙攣性の症状が多い。経過中に約3分の一の症例に痙攣重積が出現するが、後遺症としてのてんかん・知的障害・運動障害は少なく、予後は重篤ではない。ただし、種々の程度の認知障害が半数に残る。血清中の抗GluRε2抗体は約4分の3に見られ、髄液中の抗GluRε2抗体は20例中16例(80.0%)で認められたが、予後との関連はなかった。我々の検討した「辺縁系症状で発症する限局性脳炎型」症例ではMRI所見や感染ウイルス診断などが明らかでない症例が一部含まれ、全例ALEとは言えないが、「辺縁系症状で発症する限局性脳炎型」の中核をなすALE症例の中にも抗GluRε2自己抗体が認められる症例が最近報告されるようになり<sup>14,17)</sup>、ALEの中には傍感染性に自己免疫的機序が働き、急性脳炎症状を呈している症例がある可能性が出て来た。

辺縁系症状で発症する限局性脳炎型では抗GluRε2抗体は血清中に先に出現し、その後髄液中に出現する傾向があり、髄液中の抗GluRε2抗体は急性期から回復期に形成され<sup>5)</sup>、N末エピトープを含んでいた。これらのことから、感染により産生された抗体がGluRε2分子とも交叉反応する特性を有する

ため抗GluRε2抗体として血清中に検出され、血管の透過性が脳炎に伴う何らかの機序で高まったりすることで、中枢神経系に至り、GluRε2の細胞外ドメインであるN末に作用し、脳炎の病態の一部を担う可能性がある(図6)。抗GluRε2抗体によりGluRε2受容体機能が影響を受けた結果、臨床的には行動異常・幻覚・睡眠障害などの臨床症状が出現している可能性がある。辺縁系脳炎の中に抗VGKC抗体が陽性となる症例があることも分かってきている<sup>18)</sup>。橋本脳症患者では抗NAE抗体が陽性となることが報告されている<sup>19)</sup>。これらの知見から辺縁系脳炎症状を呈する症例では、抗GluR抗体を含め色々な自己抗体が単独であるいは並立的に存在し、病態に関与している可能性があるのではないかと、我々は考えている。

抗GluRε2抗体がどのような作用機序で中枢神経系病態に関与しているのかを明らかにするために、Rasmussen症候群由来の抗GluRε2抗体について、我々はラット海馬スライス標本を用いて興奮性シナプス後電流(EPSC)への影響を検討したが、明らかなNMDA電流に対する電気生理学的作用を見出せていない<sup>20)</sup>。しかし、SLE患者の抗ds-DNA抗体が、GluRε2のN末側のドメインの283-287番目のAsp/Glu-Trp-Asp/Glu-Tyr-Ser/Glyというアミノ酸配列からなるペプチドと交叉反応し、マウス海馬にアポトーシスを起こすことが報告されている<sup>21)</sup>。また、SLE患者の抗ds-DNA (GluRε2)抗体がマウスに記憶障害を起こすこと<sup>22)</sup>、DWEYSペプチド免疫マウスの抗ds-DNA (GluRε2)抗体がマウス扁桃核作用すると情動行動変化を起こすことが報告されている<sup>23)</sup>。よって、辺縁系症状で発症する限局性脳炎型の症例のN末エピトープを含んだ抗GluRε2抗体が海馬・扁桃核等に作用しアポトーシスなどを起こし、脳炎症状の一部に寄与しているかもしれない。

広汎性脳炎型は、発病年齢が10.2±15.3歳と乳幼児に多く、先行感染症から神経症状出現までの潜時は3-5日程度で、初発神経症状は痙攣・痙攣重積で発症する症例が大半であった。経過中、痙攣重積が約80%の症例に出現し、てんかん・知的障害・運動障害が約半数の症例に後遺症として見られ、重篤な後遺症症例が多い。血清中の抗GluRε2抗体は8割の症例に出現し、予後との関連はなかった。髄液中の抗GluRε2抗体は回復期から慢性期に形成されると思われ、てんかん・知的障害といった後遺障害の発症と関係している。

感染後の免疫反応は様々な分子が関与し複雑であ

るが、日本脳炎ウィルスの動物実験では、マウスの種によってTh1反応が優位になったり、Th1/Th2反応がほぼ拮抗していたりすることが分かっており、同じウィルスに対する反応が種によって変化しうることを示しており<sup>24)</sup>、人において年齢により免疫反応の違いが起こり、同じウィルスであっても小児には広汎性脳炎型の脳炎が起こり、若年成人には抗GluR $\epsilon 2$ 抗体などができ限局性脳炎型の脳炎が起こるのかもしれない。今後更なる検討が必要である。

#### 【謝 辞】

貴重な検体をお送りいただいた全国の患者さん、担当医の先生方に深謝申し上げます。また、このシンポジウムに推挙いただきました、湯浅龍彦先生、庄司紘史先生に厚く御礼申し上げます。

#### 【英文抄録】

**Rationale :** Acute encephalitis tends to bring severe sequelae, because acute encephalitis usually has no specific therapy. We want to reveal the autoimmune pathophysiological mechanisms in parainfectious acute encephalitis to establish immunotherapy.

**Patients :** We examined autoantibodies against GluR $\epsilon 2$  and GluR $\delta 2$  in patients with acute encephalitis, who were categorized into localized encephalitis and widespread encephalitis. Patients with localized encephalitis are defined as patients showing psychic symptoms (illusions, anxiety and distraction etc.), solitary seizures and/or very mild impairment of consciousness in the initial stage, and gradually evolved to severe conditions with convulsive status and a loss of consciousness. Patients with widespread encephalitis are defined as patients showing a profound loss of consciousness and or convulsive status in the initial stage.

**Methods :** Using the tetracycline-induction system, we established stable NIH3T3 transformant cell lines expressing full-length GluR $\epsilon 2$  and GluR $\delta 2$  subunits. We examined autoantibodies against GluR $\epsilon 2$  and GluR $\delta 2$

subunits with the homogenates of the cell lines as antigens. Epitope-analyses were conducted with the bacterial fusion protein expression plasmids.

**Results :** In 24 patients with localized encephalitis, immunoglobulin (Ig) M autoantibodies against GluR $\epsilon 2$  tended to appear in CSF in the acute stage (0-20 days after onset of neurological symptoms) or recovery stage (21-60 days after onset of neurological symptoms) of encephalitis. In 22 patients with widespread encephalitis, IgM autoantibodies against GluR $\epsilon 2$  in CSF tended to appear in the recovery stage (21-60 days after onset of neurological symptoms) or chronic stage (>60 days after onset of neurological symptoms) of encephalitis. Autoantibodies against GluR $\epsilon 2$  in patients with localized encephalitis appeared usually in the order from sera to CSFs in acute or recovery stages, evolutionally. All patients with localized encephalitis had autoantibodies to the extracellular N epitope, which could interact with extracellular domain of GluR $\epsilon 2$ . However, no patients with widespread encephalitis had autoantibodies to the extracellular N epitope in acute stages. Patients of localized encephalitis with autoantibodies against GluR $\epsilon 2$  in CSF tend to manifest illusions, distraction and sleep disturbance in acute stages.

In patients with widespread encephalitis, the presence of autoantibodies against GluR $\epsilon 2$  in CSF correlates significantly with onset of epilepsy after encephalitis ( $p = 0.01$ , Fisher's exact probability test) and with mental impairment ( $p = 0.03$ , Mann-Whitney U test).

Autoantibodies against GluR $\delta 2$  were detected approximately in 70% of sera or CSF from patients with localized or widespread encephalitis, but the autoantibodies had no relationships with outcomes.

**Discussion :** These data may suggest that GluR autoimmunity contributes to the onset of localized encephalitis and development of sequelae in widespread encephalitis.

## 文 献

1. 高橋幸利、小児期中枢神経系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.
2. 高橋幸利、坂口直美、近藤直実、他、NMDA 受容体自己抗  
体による発達期の高次脳機能障害の診断・治療についての研  
究、厚生労働省精神・神経疾患研究委託費12 公一2 発達期  
における高次脳機能障害の病態解明に関する研究、総括研究  
報告書、93-99、2003.
3. 高橋幸利、西村成子、藤原建樹、森寿、三品昌美、他、急性  
脳炎におけるGluR $\epsilon$ 2自己抗体の検討、平成15年度～平成1  
6 年度文部科学省科学研究費補助金(基盤研究C2)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(研究課題番号15591151)研究成果報告書、  
pp20-32、2005年3月発行.
4. 高橋幸利、西村成子、高木佐知子、田中正樹、藤原建樹、森  
寿、三品昌美、小児の急性脳炎におけるGluR $\epsilon$ 2自己抗体と  
予後の関連、平成15年度～平成16 年度文部科学省科学研究  
費補助金(基盤研究C2)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(研究課題  
番号15591151)研究成果報告書、pp33-42、2005年3月発  
行.
5. Yukitoshi Takahashi, Infections as causative factors of  
epilepsy, *Future Neurology*, 2006 ; 1 : 291-302.
6. 高橋幸利、西村成子、角替央野、大谷英之、四家達彦、二階  
堂弘輝、小田望、江川潔、てんかんの研究と治療：最近の話  
題、てんかんと自己免疫、最新精神医学、2006 ; 11 : 349-  
354.
7. 森寿、三品昌美、NMDA型および $\delta$ 型グルタミン酸受容体の  
生理機能、*実験医学増刊、脳・神経研究2004*、2003 ; 21 :  
2370-2376.
8. 森寿、グルタミン酸受容体チャネルの構造と機能—生化学、2  
005 ; 77 : 619-629.
9. Y. Takahashi, H. Mori, M. Mishina, et al. Autoantibodies  
to NMDA receptor in patients with chronic forms of  
epilepsia partialis continua. *Neurology* 2003 ; 61(7) : 8  
91-896.
10. 楠原智彦、庄司敏史、加藤正英、他、非ヘルペス性急性辺  
縁系脳炎の存在について、*臨床神経*、1994 ; 34 : 1083-  
1088.
11. 庄司敏史、浅岡京子、山本寛子、綾部光芳、酒井宏一郎、  
非ヘルペス性急性辺縁系脳炎、*神経内科*、2003 ; 59 : 9-13.
12. 湯浅龍彦、辺縁系脳炎の新しい枠組み、*神経内科*、2003 ;  
59 : 1-4.
13. 高橋幸利、久保田裕子、大谷英之、山崎悦子、池田浩子、  
難治てんかん：West症候群、乳児重症ミオクロニーてんか  
ん、脳炎後てんかん、阿部康二編集、「神経難病のすべて」  
新興医学出版社印刷中.
14. 根本英明、高橋幸利、湯浅龍彦、自己抗体介在性急性可逆  
性辺縁系脳炎 (autoantibody-mediated acute reversible  
limbic encephalitis (AMED-ARLE)), *NEUROINFECTION*,  
2005 ; 10 : 44-46.
15. Yoko Mochizuki, Toshio Mizutani, Eiji Isozaki,  
Toshiyuki Otake, Yukitoshi Takahashi, Acute limbic e  
ncephalitis : a new entity?, *Neuroscience Letters*, 2006 ;  
394 : 5-8.
16. 林 祐一、松山善次郎、高橋 幸利、脇田 賢治、橋爪  
龍磨、木村暁夫、保住 功、村瀬全彦、犬塚 貴、抗グル  
タミン酸受容体 $\delta$ 、 $\epsilon$ 2抗体を認めた非ヘルペス性辺縁系  
脳炎の1例、*臨床神経学* 2005 ; 45(9) : 657-662.
17. 石田 博、服部英司、高浦奈津子、吉田敏子、田中勝治、  
大谷早苗、松岡 収、高橋幸利、山野恒一、前障と海馬に  
病変を認めた非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の1小児例、*脳  
と発達*、2006 ; 38 : 443-447.
18. 有村公良、渡辺修、長堂竜雄、NHLE再考-抗VGKC抗体、  
*Neuroinfection* 2006 ; 11 : 9.
19. Fujii A, Yoneda M, Ito T, et al, Autoantibodies against  
the amino terminal of alpha-enolase are a useful diag  
nostic marker of Hashimoto's encephalopathy. *J  
Neuroimmunology* 2005 ; 162 : 130-136.
20. 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(1) : 38-44.
21. Lorraine A. DeGiorgio, Konstantin N. Konstantinov,  
Sunhee C. Lee, John A. Hardin, Bruce T. Volpe, Betty  
Diamond, A subset of lupus anti-DNA antibodies cross  
reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic  
lupus erythematosus, *Nature Medicine* 2001 ; 7 : 1189  
- 1193.
22. Czeslawa Kowal, Lorraine A. DeGiorgio, Ji Y. Lee,  
Mark A. Edgar, Patricio T. Huerta, Bruce T. Volpe,  
Betty Diamond, Human lupus autoantibodies against  
NMDA receptors mediate cognitive impairment, *PNAS*,  
2006 ; 103 : 19854-19859.
23. Patricio T. Huerta, Czeslawa Kowal, Lorraine A.  
DeGiorgio, Bruce T. Volpe, Betty Diamond, *Immunity  
and behavior : Antibodies alter emotion*, *PNAS*, 2006 ;  
103 : 678-683.
24. Ramakrishna C, Ravi V, Desai A, et al, T helper re  
sponses to Japanese encephalitis virus infection are de  
pendent on the route of inoculation and the strain of  
mouse used, *Journal of General Virology* 2003 ; 84 :  
1559-1567.

## 抗グルタミン酸受容体抗体と急性脳炎・脳症

Autoantibodies against glutamate receptors in acute encephalitis and encephalopathy



高橋幸利(写真) 山崎悦子

Yukitoshi TAKAHASHI<sup>1,2</sup> and Etsuko YAMASAKI<sup>1</sup>国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター<sup>1</sup>, 岐阜大学医学部小児病態学<sup>2</sup>

◎ウイルス直接侵襲によらない急性脳炎の病態メカニズムには不明な点が多い。神経症状出現時に意識障害が軽度で辺縁系症状で発症する限局性脳炎型症例と、初発直後より重度の意識障害がみられる広汎性脳炎型症例に分類し、グルタミン酸受容体(GluR)に対する自己抗体を検討した。限局性脳炎型の髄液中の抗GluR $\epsilon$ 2抗体は発病初期に陽性となり、N末端エピトープを含むのに対し、広汎性脳炎型では回復期・慢性期に陽性化する症例が多い。以上より、限局性脳炎型では感染により産生された抗体がGluR $\epsilon$ 2分子とも反応する特性を有し、血管の透過性亢進などにより中枢神経系に至り脳炎病態の一部に関与している可能性がある。



急性脳炎、急性脳症、辺縁系脳炎、グルタミン酸受容体、自己抗体

急性脳炎は年間2,000人前後発生しているものと思われ、亀井らによる1990年を中心とした全国大病院調査では脳炎の入院患者は年間2,200人ほどあり、原因ウイルスのはっきりしているものが30%(20%が単純ヘルペス、2.5%が水痘帯状疱疹ウイルス)、細菌性が6%、原因のわからないものが50%を占めている<sup>1)</sup>。ウイルス性のうち単純ヘルペス脳炎などはウイルスの直接侵襲が神経細胞に及ぶことがわかっているが、ウイルス性でも神経細胞内にウイルスがみつからない場合も多く、そのようなウイルス性脳炎の病態は不明である。また、成人では感染の先行なく脳炎症状がはじまり原因不明に分類される症例も多く、急性脳炎・脳症の病態は未解明な点が多い。

## 抗グルタミン酸受容体抗体研究のはじまり

グルタミン酸受容体(GluR)に対する自己抗体の研究は、AMPA型GluR3に対する自己抗体がRasmussen脳炎患者血清中に存在することを1991年にRogersらが見出したのを契機にはじまった<sup>2)</sup>(「サイドメモ」参照)。NMDA型GluRのひとつで

あるマウスGluR $\epsilon$ 2は胎生期には広く中枢神経系に発現し、生後は前脳に限局するサブユニットで、NMDA受容体依存的シナプス可塑性と記憶・学習にかかわる重要な分子である。

著者らは、GluR $\epsilon$ 2に対する自己抗体高感度測定系と抗GluR $\epsilon$ 2自己抗体のエピトープ解析シス

サイド  
メモ

## Rasmussen脳炎

Rasmussen脳炎とは、神経症状のない健康人に何らかの先行感染症(上気道炎・急性扁桃炎など)があった後に難治てんかんが発病し、①epilepsia partialis continua(EPC)・複雑部分発作などのてんかん発作が難治に経過、②ゆっくり進行する片麻痺と退行、③一側性の神経画像変化、④血管周囲炎細胞浸潤・マイクログリア結節などの限局性脳炎の組織所見などを特徴とし、亜急性の経過をとる進行性の疾患である。Rasmussen症候群では抗GluR3抗体以外に抗GluR $\epsilon$ 2抗体、抗acetylcholine receptor  $\alpha$ 7 subunit抗体、抗munc-18抗体などもみつかり、細胞障害性T細胞の発病時における役割がより重視されてきている。

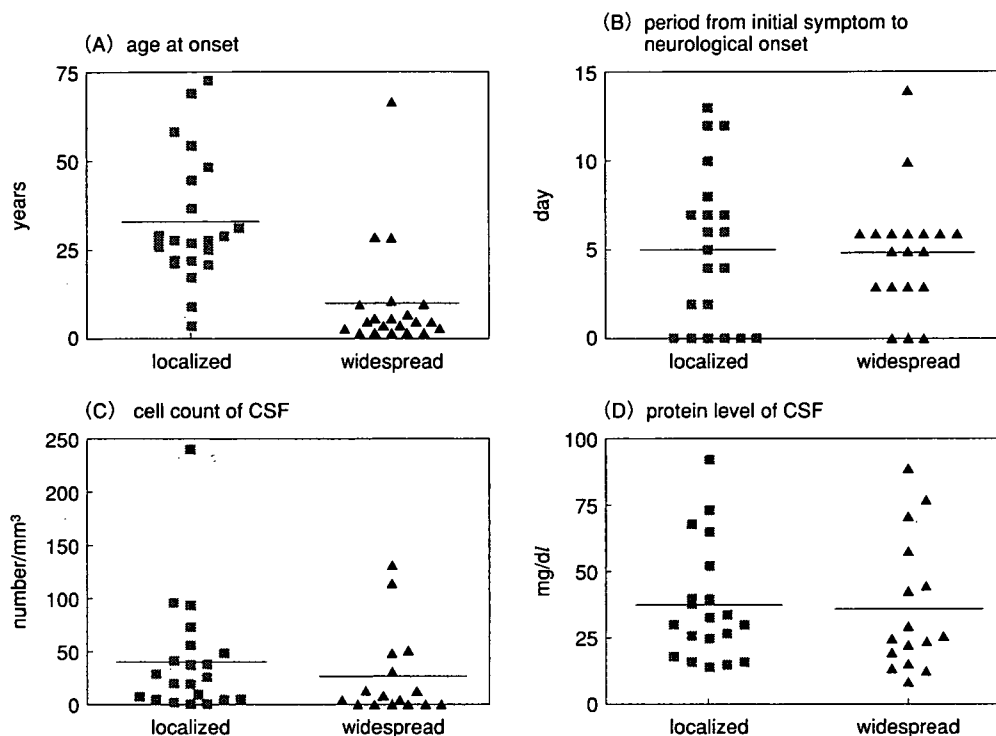


図 1 限局性脳炎型, 広汎性脳炎型の臨床特徴  
 A: 発病年齢, B: 発病から神経症状出現までの日数, C: 髄液細胞数, D: 髄液蛋白濃度.

テムを構築し, まず Rasmussen 症候群において測定を開始した<sup>3)</sup>. Rasmussen 症候群が持続性部分てんかん(epilepsia partialis continua: EPC)を特徴とする疾患であるために, 依頼検体のなかには EPC を呈する急性脳炎・脳症の患者検体も含まれた. そのため 15 例の EPC 報告症例中 3 例(症例 6, 12, 13)は急性脳炎による症例で, 3 例中 2 例で抗 GluR $\epsilon$ 2 抗体の存在を認めた<sup>3)</sup>. そのため, 急性脳炎でも抗 GluR $\epsilon$ 2 抗体が何らかの病態への関与を行っている可能性が示唆され, EPC を呈さない急性脳炎脳症における検討を開始した. その結果, 急性脳炎・脳症 13 例中 7 例の血清中に抗 GluR $\epsilon$ 2 抗体を認め, 抗 GluR $\epsilon$ 2 抗体陽性例では難治なてんかん発作・知能障害・運動麻痺を後遺症として残しやすいことを報告した<sup>4)</sup>.

### 限局性脳炎型と広汎性脳炎型

急性脳炎の発病初期の臨床症状から, 46 例を限局性脳炎型(localized)と広汎性脳炎型(widespread)に分類した<sup>5-7)</sup>. 限局性脳炎型(24 例)は神経症状出

現時に意識障害が軽度で, 精神症状, 幻覚, 単発の痙攣発作などの辺縁系症状を示す症例で, 臨床症状からは急性辺縁系脳炎(ALE)に合致する症例である. 広汎性脳炎型(22 例)は神経症状出現時より重度の意識障害がみられるもので, 痙攣重積などに初期から陥ることが多い臨床型である. 発病年齢は限局性脳炎型(33.0 $\pm$ 18.4 歳), 広汎性脳炎型(10.2 $\pm$ 15.3 歳)と大きく異なるが, 発病から神経症状出現までの日数(限局性脳炎型: 5.0 $\pm$ 4.4 日, 広汎性脳炎型: 4.9 $\pm$ 3.4 日), 髄液細胞数(限局性脳炎型: 61.7 $\pm$ 114.0/mm<sup>3</sup>, 広汎性脳炎型: 26.9 $\pm$ 10.4/mm<sup>3</sup>), 髄液蛋白(限局性脳炎型: 37.6 $\pm$ 21.8 mg/dl, 広汎性脳炎型: 36.4 $\pm$ 24.9 mg/dl)と有意差はない(図 1). これら 46 症例で抗 GluR $\epsilon$ 2 抗体について検討した.

### 急性脳炎・脳症の抗GluR $\epsilon$ 2抗体出現時期

血清中の抗 GluR $\epsilon$ 2 抗体は限局性脳炎型 14 例中 11 例(78.6%), 広汎性脳炎型 20 例中 16 例(80.0%)と多くの症例で認められ, 陽性率は臨床

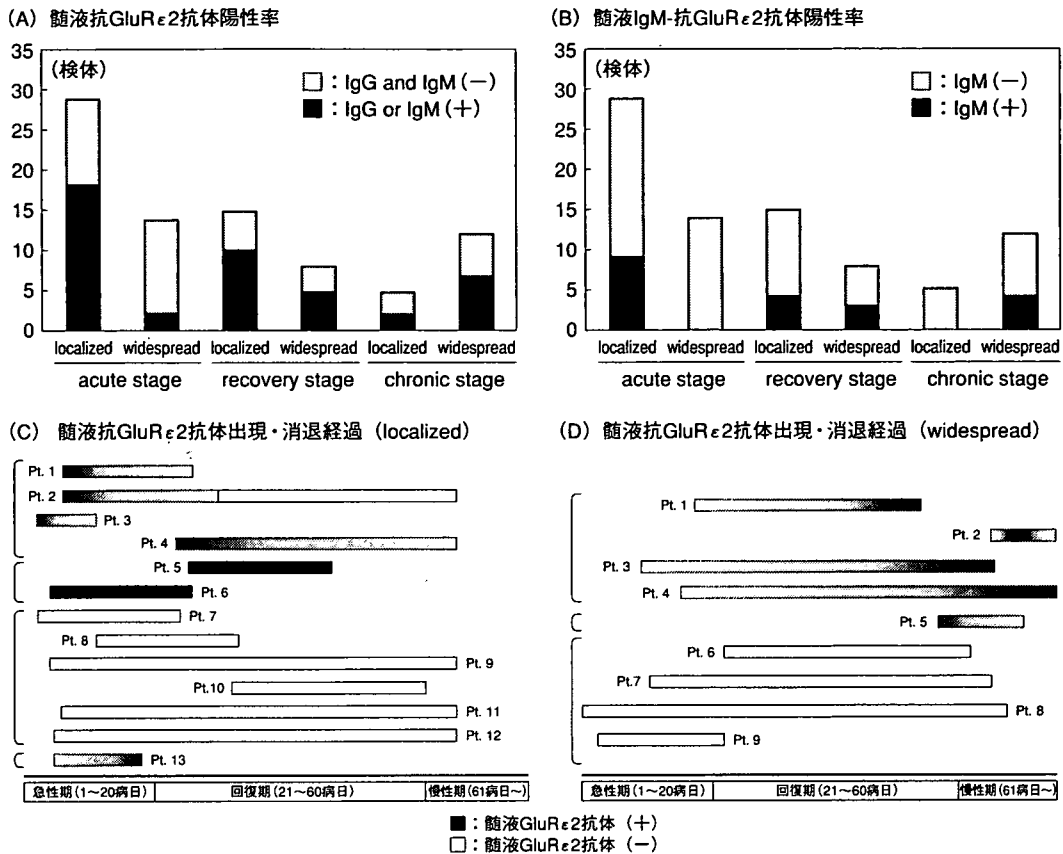


図 2 限局性脳炎型、広汎性脳炎型の髄液抗GluRε2抗体の特徴

- A : 髄液抗GluRε2抗体測定症例中のIgG型、IgM型どちらかが陽性の検体数と、両者が陰性の検体数を病期ごとに示す。急性期(acute stage)は神経症状出現後0~20日, 回復期(recovery stage)は神経症状出現後20~60日, 慢性期(chronic stage)は神経症状出現後61日以降。
- B : 髄液IgM型抗GluRε2抗体測定症例中の陽性の検体数と陰性の検体数を病期ごとに示す。
- C : 髄液抗GluRε2抗体を複数回測定できた限局性型症例での抗体の出現・消退。
- D : 髄液抗GluRε2抗体を複数回測定できた広汎性型症例での抗体の出現・消退。

病型(限局性・広汎性)や予後とは関連がみられなかった<sup>7)</sup>。

髄液中の抗GluRε2抗体は限局性脳炎型20例中16例(80.0%)で, 広汎性脳炎型19例中10例(52.6%)で認められた。抗GluRε2抗体の出現率と予後との関連は限局性脳炎型では有意な関連はみられなかったが, 広汎性脳炎型では関連がみられ( $p=0.03$ , フィッシャー直接確率), 抗GluRε2抗体が陽性であると予後が不良となる傾向がみられた<sup>7)</sup>。髄液中の抗GluRε2抗体の陽性率を, 神経症状出現時を起点として病型ごとに検討すると, 限局性脳炎型では急性期-回復期に陽性率が高いのに対し, 広汎性脳炎型では急性期より21日以降の回復期-慢性期に陽性率が高い(図2-A)。髄液

中のIgM-抗GluRε2抗体の陽性率でみると, 限局性脳炎型では急性期-回復期にのみ陽性で, 慢性期に陽性となる症例はないのに対し, 広汎性脳炎型では急性期に陽性となる検体はない(図2-B)。髄液の抗GluRε2自己抗体を複数回測定できた限局性型症例での出現・消退をみみると, 4例は陽性から陰性化, 2例は陽性のまま, 1例は急性期に陰性から陽性化した(図2-C)。一方, 広汎性脳炎型症例では急性期陰性の3例が回復期・慢性期に陽性化を確認できた(図2-D)。

広汎性脳炎型の髄液中の抗GluRε2抗体は, 後遺障害のなかでは知的障害( $p=0.03$ , Mann-Whitney's U test), てんかん( $p<0.01$ , フィッシャー直接確率)の出現と関連があり, 運動障害と

は関連がみられなかった。限局性脳炎型の髄液中の抗 GluR $\epsilon$ 2 抗体は、後遺障害(知的障害・てんかん・運動障害)とは有意な関連がみられなかった<sup>8,9)</sup>。

### 抗GluR $\epsilon$ 2抗体エピトープ解析

髄液中抗 GluR $\epsilon$ 2 抗体のエピトープを比較すると、限局性脳炎型では急性期 4 例中 4 例、慢性期 1 例中 1 例で細胞外ドメインの N 末端がエピトープとなっていたのに対し、広汎性脳炎型では急性期 4 例中 0 例、慢性期 5 例中 1 例で N 末端がエピトープとなっていたにすぎない<sup>7)</sup>。

### 抗GluR $\epsilon$ 2抗体の急性脳炎・脳症における役割

限局性脳炎型では多くの症例が辺縁系症状で発症し、髄液中の抗 GluR $\epsilon$ 2 抗体は急性期から回復期に出現し、細胞外ドメインである N 末端エピトープを含んでいた。これらのことから、感染によりあるいは感染に伴う二次的刺激で産生された抗体が GluR $\epsilon$ 2 分子とも交差反応する特性を有するため、抗 GluR $\epsilon$ 2 抗体として血清中に検出され、血管の透過性が脳炎に伴う何らかの機序で高まったりすることで中枢神経系に抗体が至り GluR $\epsilon$ 2 の細胞外ドメインである N 末端に作用し、脳炎の病態形成の一部を担う可能性があると考えられている<sup>7)</sup>。

広汎性脳炎型は髄液中の抗 GluR $\epsilon$ 2 抗体は回復期から慢性期に形成されると思われる。てんかん・知的障害といった後遺障害の発症と関係していると考えている。

最近、卵巣奇形腫を伴う傍腫瘍性辺縁系脳炎症例 12 例で、血清・髄液中に NR1+NR2B(NR2A)の複合体と反応する抗体が存在することが報告された<sup>10)</sup>。GluR $\epsilon$ 2 は GluR のうちの N-methyl-D-aspartate(NMDA)型のサブユニットのひとつであり、NR2B ともよばれる。よって傍腫瘍性辺縁系脳炎でも抗 GluR $\epsilon$ 2 抗体(抗 NR2B 抗体)が病態に関与している可能性が明らかとなっている。

抗 GluR $\epsilon$ 2 抗体がどのような作用機序で中枢神経系病態に関与しているのかを明らかにするために、Rasmussen 症候群由来の抗 GluR $\epsilon$ 2 抗体につ

いて著者らはラット海馬スライス標本を用いて興奮性シナプス後電流(EPSC)への影響を検討したが、明らかな NMDA 電流に対する電気生理学的作用を見出せていない<sup>8)</sup>。しかし、SLE 患者の抗 ds-DNA 抗体が GluR $\epsilon$ 2 の N 末端側のドメインの 283~287 番目の Asp/Glu-Trp-Asp/Glu-Tyr-Ser/Gly というアミノ酸配列からなるペプチドと交差反応し、マウス海馬にアポトーシスを起こすことが報告されている<sup>11)</sup>。また、SLE 患者の抗 ds-DNA (GluR $\epsilon$ 2)抗体がマウスに記憶障害を起こすこと<sup>12)</sup>、DWEYS ペプチド免疫マウスの抗 ds-DNA (GluR $\epsilon$ 2)抗体がマウス扁桃核作用すると情動行動変化を起こすことが報告されている<sup>13)</sup>。よって辺縁系症状で発症する限局性脳炎型の症例の N 末端エピトープを含んだ抗 GluR $\epsilon$ 2 抗体が海馬・扁桃核などに作用し、アポトーシスなどを起こし、脳炎症状の一部に寄与しているかもしれない。

### おわりに

急性脳炎・脳症の病態には、①ウイルス直接侵襲(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・分類不能があると推定される。著者らは②~④の病態では生体反応として自己免疫的機序が働いていると考え、GluR に着目して自己免疫介在脳炎の研究を行ってきた。これまでの脳炎脳症における抗 GluR 抗体以外の自己抗体に関する研究から、辺縁系脳炎での抗 VGKC 抗体陽性症例<sup>14,15)</sup>、橋本脳症での抗 NAE 抗体陽性症例<sup>16)</sup>、傍腫瘍性辺縁系脳炎での抗 Hu 抗体陽性例<sup>17,18)</sup>などが報告されている(他の稿を参照)。これらの知見から、脳炎(辺縁系脳炎)症状を呈する症例では抗 GluR $\epsilon$ 2 抗体を含めいろいろな自己抗体が単独あるいは並立的に存在し、病態に関与している可能性があるのではないかと著者らは考えている。これらの抗体の細胞生理学的効果を明らかにし、治療に結びつけていきたい。

謝辞：本研究は、国立病院機構政策医療ネットワーク研究 I、および、厚生労働科学研究補助金(H17-こころ一般-017)の支援により行われた。



## 文献

- 1) Kamei, S. and Takasu, T. : *Intern. Med.*, **39**(11): 894-900, 2000.
- 2) Rogers, S. W. et al. : *Science*, **265** : 648-651, 1994.
- 3) Takahashi, Y. et al. : *Neurology*, **61** : 891-896, 2003.
- 4) 高橋幸利 : 日本小児科学会誌, **106** : 1402-1411, 2002.
- 5) Takahashi, Y. : *Future Neurol.*, **1** : 291-302, 2006.
- 6) 高橋幸利・他 : 臨床精神薬理, **10** : 607-616, 2007.
- 7) 高橋幸利・他 : *Neuroinfection*, **12** : 39-44, 2007.
- 8) 高橋幸利・他 : *Clinical Neuroscience*, **24** : 219-221, 2006.
- 9) 高橋幸利・他 : 神経難病のすべて(阿部康二編), 新興医学出版, 2007, pp.131-139.
- 10) Dalmau, J. et al. : *Ann. Neurol.*, **61** : 25-36, 2007.
- 11) Lorraine, A. et al. : *Nat. Med.*, **7** : 1189-1193, 2001.
- 12) Kowal, C. et al. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103** : 19854-19859, 2006.
- 13) Patricio, T. et al. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103** : 678-683, 2006.
- 14) Vincent, A. et al. : *Brain*, **127** : 701-712, 2004.
- 15) 有村公良・他 : *Neuroinfection*, **11** : 9, 2006.
- 16) Fujii, A. et al. : *J. Neuroimmunol.*, **162** : 130-136, 2005.
- 17) Tanaka, M and Tanaka, K. : *Progress In Encephalitis Research*(ed. by Ebert, R. A.). Nova Biomedical, Waltham. (in press)
- 18) Dalmau, J. et al. : A clinical study of 71 patients. *Medicine* (Baltimore), **71** : 59-72, 1992.

### ●お知らせ●

#### ■乙卯研究所「レチノイドと脳神経疾患」研究助成

財団法人乙卯研究所(<http://www.itsuu.or.jp>)は標記課題について、研究助成を実施します。レチノイドがアルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症などの脳神経疾患治療に応用できる、との考えで本課題を設定しました。参考文献として以下の報文およびその引用文献をご覧ください。

- \**J. Neurobiol.*, **66**(7) : 757-779(2006).
- \**Prog. In Neurobiology*, **75**(4) : 275-293(2005).
- \**Biol. Pharm. Bull.*, **27**(11) : 1887-1889(2004).
- \**Pharmacology*, **67**(1) : 21-31(2003).

#### 【募集要項】

- ①助成対象 : レチノイドによる脳神経疾患治療に関する研究(レチノイドの臨床応用に向けた具体的、かつ実施可能な実験計画であること)
- ②助成金額 : 1件当たり100万円以内、5件程度を予定。
- ③応募資格 : 責任をもって研究可能な個人、またはグループ。
- ④応募方法 : 申請書に記入し、メールに添付して下記アドレスに送信していただく一方、申請書を印刷したものと関連論文1~2報の別刷(1部)を同封し、下記応募先までご郵送ください。

- ⑤応募先 : 「レチノイドと脳神経疾患」研究助成係  
〒158-0094 東京都世田谷区玉川 2-28-10 (財)乙卯研究所内  
TEL : 03-3700-5432, FAX : 03-3700-5431, E-mail :  
retinoid-josei@itsuu.or.jp
- ⑥応募期限 : 2007年12月15日(土)
- ⑦研究報告 : 助成を受けた研究代表者には、助成期間完了後、適当な時期に研究発表をしていただく予定です。
- ⑧retinoid : ご希望の方には、Am80(タミバロテン結晶)、その他レチノイドや、いくつかのアンタゴニストを供給できます。その旨申請書に記載してください。また、本研究により知的所有権が発生した際は可能な協力をいたします。
- ⑨採否 : 採否決定のためのお問い合わせをすることがあります。採否は郵便にてお知らせします。なお、採否にかかわらず応募資料は返却いたしません。
- ⑩助成金 : 助成金をご指定の口座に振り込みます。
- ⑪使途 : 助成金は本研究にかかわる実験試薬、実験機器、謝金などに充当願います。なお、助成金額にかんがみ、海外旅行費には使用できないものとします。
- ⑫会計報告 : 助成金受領後15カ月以内に上記応募先まで収支簿をご提出願います。

## &lt;シンポジウム 3—3&gt;神経疾患と自己抗体

## 脳炎における抗 GluR 抗体の意義

高橋 幸利<sup>1)2)</sup> 山崎 悦子<sup>1)</sup> 久保田裕子<sup>1)</sup> 西村 成子<sup>1)</sup> 角替 央野<sup>1)</sup>  
池田 浩子<sup>1)</sup> 高橋 宏佳<sup>1)</sup> 美根 潤<sup>1)</sup> 大谷 早苗<sup>1)</sup> 藤原 建樹<sup>1)</sup>

(臨床神経, 47 : 848—851, 2007)

Key words : 急性脳炎, 急性脳症, 辺縁系脳炎, グルタミン酸受容体, 自己抗体

## はじめに

グルタミン酸受容体 (GluR) に対する自己抗体の研究は, AMPA 型 GluR3 に対する自己抗体が Rasmussen 脳炎患者血清中に存在することを 1991 年に Rogers らがみいだしたのを契機に始まった<sup>1)</sup>. GluR には幅広いサブユニットが存在し, NMDA 型 GluR のひとつであるマウス GluRe2 は胎生期には広く中枢神経系に発現し, 生後は前脳に局限するサブユニットで, NMDA 受容体依存的シナプス可塑性と記憶・学習にかかわる重要な分子である. われわれは, GluRe2 に対する自己抗体高感度測定系と抗 GluRe2 自己抗体のエピトープ解析システムを構築し, Rasmussen 症候群, 急性脳炎・脳症において検討してきた<sup>2)~6)</sup>.

## 限局性脳炎型と広汎性脳炎型

急性脳炎の発病初期の臨床症状から, 46 例を限局性脳炎型 (Localized) と広汎性脳炎型 (Widespread) に分類した<sup>5)6)</sup>. 限局性脳炎型 (24 例) は神経症状出現時に意識障害が軽度で, 精神症状, 幻覚, 単発のけいれん発作などの辺縁系症状を示す症例で, 臨床症状からは急性辺縁系脳炎 (acute limbic encephalitis, ALE) に合致する症例である. 広汎性脳炎型 (22 例) は神経症状出現時より重度の意識障害がみられるもので, 痙攣重積などに初期から陥ることが多い臨床型である. 発病年齢は限局性脳炎型 (33.0±18.4 歳), 広汎性脳炎型 (10.2±15.3 歳) と大きくことなるが, 発病 (先行感染症など) から神経症状出現までの日数 (限局性脳炎型, 5.0±4.4 日; 広汎性脳炎型, 4.9±3.4 日), 髄液細胞数 (限局性脳炎型, 61.7±114.0/mm<sup>3</sup>; 広汎性脳炎型, 26.9±10.4/mm<sup>3</sup>), 髄液蛋白 (限局性脳炎型, 37.6±21.8mg/dl; 広汎性脳炎型, 36.4±24.9mg/dl) と有意差はない. これら 46 症例で抗 GluRe2 抗体について検討した.

## 急性脳炎・脳症の抗 GluRe2 抗体出現時期

全経過中に認められた血清中の抗 GluRe2 抗体は, 限局性脳炎型 14 例中 11 例 (78.6%), 広汎性脳炎型 20 例中 16 例 (80.0%) で, 多くの症例でみとめられ, 陽性率は臨床病型 (限局性・広汎性) や予後とは関連がみられなかった<sup>6)</sup>.

髄液中の抗 GluRe2 抗体は, 限局性脳炎型 20 例中 16 例 (80.0%) で, 広汎性脳炎型 19 例中 10 例 (52.6%) でみとめられた. 抗 GluRe2 抗体の出現率と予後との関連は, 限局性脳炎型では有意な関連はみられなかったが, 広汎性脳炎型では関連がみられ (p=0.03, フィッシャー直接確率), 抗 GluRe2 抗体が陽性であると予後が不良となる傾向がみられた<sup>5)6)</sup>. 髄液中の抗 GluRe2 抗体の陽性率を, 神経症状出現時を起点として病型ごとに検討すると, 限局性脳炎型では急性期—回復期に陽性率が高いのに対し, 広汎性脳炎型では急性期より 21 日以降の回復期—慢性期に陽性率が高い (Fig. 1). 髄液中の IgM-抗 GluRe2 抗体の陽性率でみると限局性脳炎型では急性期—回復期にのみ陽性で, 慢性期に陽性となる症例はないのに対し, 広汎性脳炎型では急性期に陽性となる検体はない. 髄液の GluRe2 自己抗体を複数回測定できた限局性型症例での出現・消滅をみてみると, 4 例は陽性から陰性化, 2 例は陽性のまま, 1 例は急性期に陰性から陽性化した. 一方, 広汎性脳炎型症例では急性期陰性の 3 例が回復期・慢性期に陽性化を確認できた.

広汎性脳炎型の髄液中の抗 GluRe2 抗体は, 後遺障害の中では, 知的障害 (p=0.03, Mann-Whitney's U test), てんかん (p<0.01, フィッシャー直接確率) の出現と関連があり, 運動障害とは関連がみられなかった<sup>5)6)</sup>.

## 抗 GluRe2 抗体エピトープ解析

髄液中抗 GluRe2 抗体のエピトープを比較すると, 限局性脳炎型では急性期 4 例中 4 例, 慢性期 1 例中 1 例で細胞外ドメインの N 末がエピトープとなっていたのに対し, 広汎性脳炎型では急性期 4 例中 0 例, 慢性期 5 例中 1 例で N 末がエ

<sup>1)</sup>国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター (〒420-8688 静岡市葵区漆山 886)

<sup>2)</sup>岐阜大学医学部小児病態学  
(受付日: 2007 年 5 月 16 日)

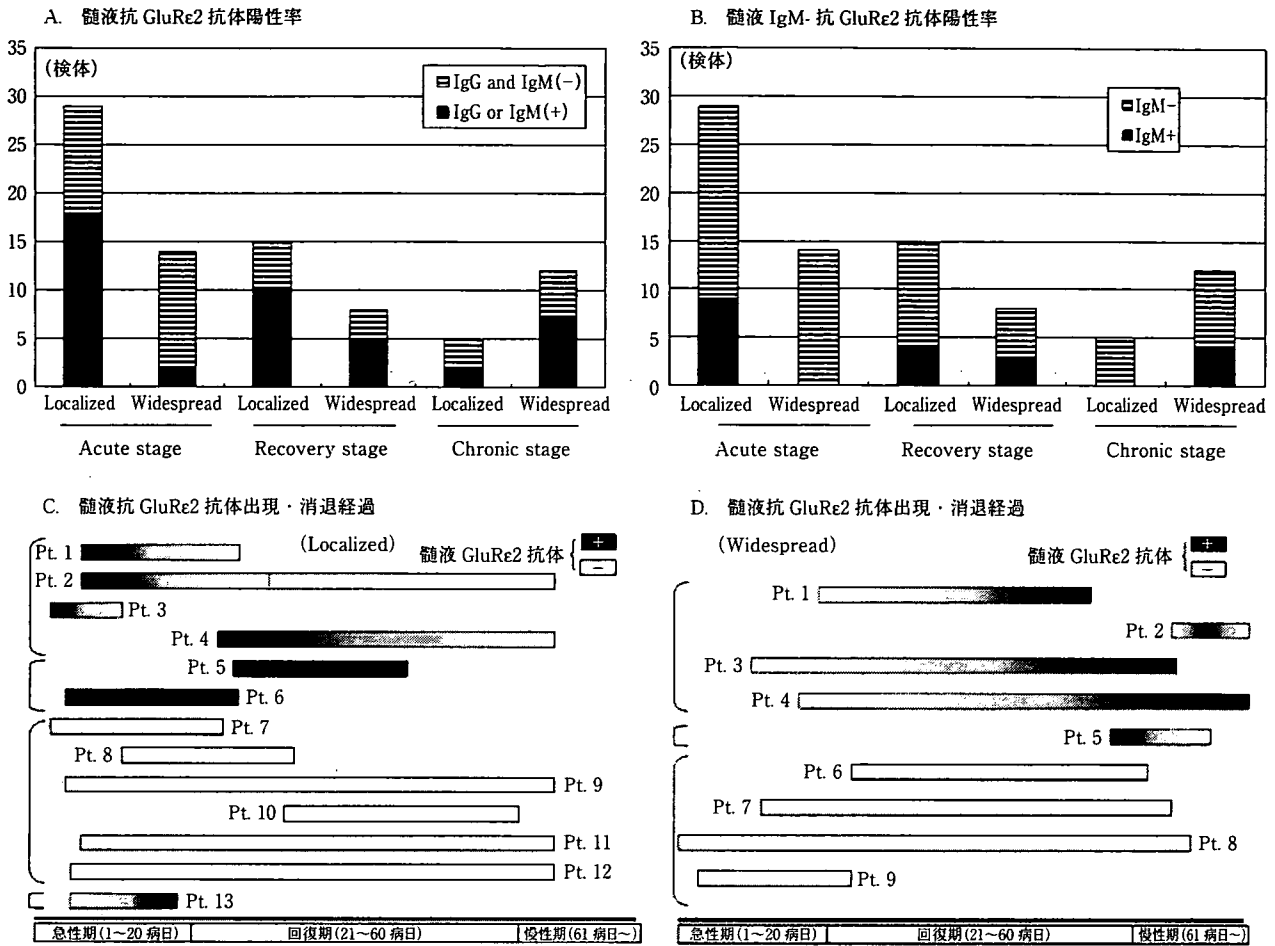


Fig. 1 限局性脳炎型、広汎性脳炎型の髄液抗 GluRe2 抗体の特徴

A. 髄液抗 GluRe2 抗体測定症例中の IgG 型 IgM 型どちらかが陽性の検体数と両者が陰性の検体数を病期ごとに示す。急性期 (acute stage) は神経症状出現後 0 ~ 20 日, 回復期 (recovery stage) は神経症状出現後 21 ~ 60 日, 慢性期 (Chronic stage) は神経症状出現後 61 日以降. B. 髄液 IgM 型抗 GluRe2 抗体測定症例中の陽性の検体数と陰性の検体数を病期ごとに示す. C. 髄液抗 GluRe2 抗体を複数回測定できた限局性脳炎型症例での抗体の出現・消退. D. 髄液抗 GluRe2 抗体を複数回測定できた広汎性脳炎型症例での抗体の出現・消退.

トープとなっていたに過ぎない<sup>6)</sup>.

### 抗 GluRe2 抗体の急性脳炎・脳症における役割

限局性脳炎型では、多くの症例が辺縁系症状で発症し、髄液中の抗 GluRe2 抗体は急性期から回復期に出現し、細胞外ドメインである N 末エピトープをふくんでいた。これらのことから、感染によりあるいは感染ともなう 2 次的刺激で産生された抗体が GluRe2 分子とも交叉反応する特性を有するため抗 GluRe2 抗体として血清中に検出され、血管の透過性が脳炎ともなう何らかの機序で高まったりすることで、中枢神経系に抗体がいたり、GluRe2 の細胞外ドメインである N 末に作用し、脳炎の病態形成の一部を担う可能性がある、われわれは考えている (Fig. 2)<sup>6)</sup>.

広汎性脳炎型は、髄液中の抗 GluRe2 抗体は回復期から慢性期に形成されると思われ、てんかん・知的障害といった後遺障害の発症と関係していると考えている。

最近、卵巣奇形腫をとともなう傍腫瘍性辺縁系脳炎症例 12 例で、血清・髄液中に NR1 + NR2B (NR2A) の複合体と反応する抗体が存在することが報告された<sup>7)</sup>。GluRe2 は NR2B と呼ばれ、傍腫瘍性辺縁系脳炎でも抗 GluRe2 抗体 (抗 NR2B 抗体) が病態に関与している可能性が明らかとなっている。

抗 GluRe2 抗体がどのような作用機序で中枢神経系病態に関与しているのかを明らかにするために、Rasmussen 症候群由来の抗 GluRe2 抗体について、われわれはラット海馬スライス標本をもちいて興奮性シナプス後電流 (EPSC) への影響を検討したが、明らかな NMDA 電流に対する電気生理学的作用をみいだせていない<sup>8)</sup>。しかし、SLE 患者の抗 ds-DNA

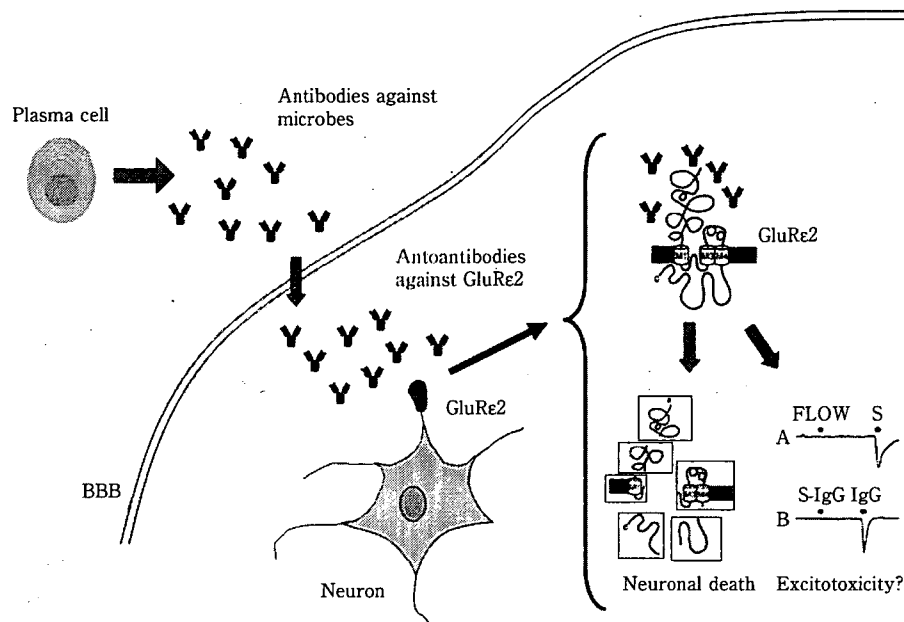


Fig. 2 抗 GluRe2 自己抗体による急性脳炎 (限局性脳炎型) 発病仮説

抗体が、GluRe2のN末側のドメインの283~287番目の Asp/Glu-Trp-Asp/Glu-Tyr-Ser/Gly というアミノ酸配列からなるペプチドと交叉反応し、マウス海馬にアポトーシスをおこすことが報告されている<sup>9)</sup>。また、SLE患者の抗 ds-DNA (GluRe2) 抗体がマウスに記憶障害をおこすこと<sup>10)</sup>、DWEYS ペプチド免疫マウスの抗 ds-DNA (GluRe2) 抗体がマウス扁桃核作用すると情動行動変化をおこすことが報告されている<sup>11)</sup>。よって、限局性脳炎型の症例のN末エピトープをふくんだ抗 GluRe2 抗体が海馬・扁桃核等に作用しアポトーシスなどをおこし、脳炎症状の一部に寄与しているかもしれない。

#### 終わりに

脳炎 (辺縁系脳炎) 症状を呈する症例の中には、抗 GluRe2 抗体をふくめ色々な自己抗体が単独であるいは並立的に存在し、病態に関与している症例があるのではないかと、われわれは考えている。これらの抗体の細胞生理学的効果を明らかにし、治療に結び付けていきたい。

#### 文 献

- 1) Rogers SW, Andrews PI, Gahring LC, et al: Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. *Science* 1994; 265: 648—651
- 2) 高橋幸利: 小児期中枢神経系感染症による難治てんかんにおける抗 GluRe2 自己抗体の存在. *日本小児科学会誌* 2002; 106: 1402—1411
- 3) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al: Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilep-

sia partialis continua. *Neurology* 2003; 61: 891—896

- 4) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al: Autoantibodies and cell-mediated autoimmunity to NMDA-type GluRe2 in patients with Rasmussen's encephalitis and chronic progressive epilepsy partialis continua. *Epilepsia* 2005; 46 Suppl 5: 152—158
- 5) Takahashi Y: Infections as causative factors of epilepsy. *Future Neurology* 2006; 1: 291—302
- 6) 高橋幸利: シンポジウム—非ヘルペス性辺縁系脳炎 (NHLE) 再考, 抗グルタミン酸受容体  $\epsilon 2$  抗体と辺縁系脳炎. *Neuroinfection* 2007; 12: 39—44
- 7) Dalmau J, Tüzün E, Wu H, et al: Paraneoplastic Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis Associated with Ovarian Teratoma. *Ann Neurol* 2007; 61: 25—36
- 8) 高橋幸利, 高木佐知子, 西村成子ら: E グルタミン酸受容体と神経疾患, 4. てんかんと抗 NMDA 受容体抗体. *Clinical Neuroscience* 2006; 24: 219—221
- 9) DeGiorgio LA, Konstantinov KN, Lee SC, et al: A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus. *Nat Med* 2001; 7: 1189—1193
- 10) Kowal C, DeGiorgio LA, Lee JY, et al: Human lupus autoantibodies against NMDA receptors mediate cognitive impairment. *PNAS* 2006; 103: 19854—19859
- 11) Huerta PT, Kowal C, DeGiorgio LA, et al: Immunity and behavior: Antibodies alter emotion. *PNAS* 2006; 103: 678—683