

## Abstract

**Autoantibodies against Glutamate receptors in patients with encephalitis**

Yukitoshi Takahashi, M.D.<sup>1,2)</sup>, Etsuko Yamasaki, M.D.<sup>1)</sup>, Yuko Kubota, M.D.<sup>1)</sup>, Shigeko Nishimura, M.D.<sup>1)</sup>,  
Hisano Tsunogae, M.D.<sup>1)</sup>, Hiroko Ikeda, M.D.<sup>1)</sup>, Hiroka Takahashi, M.D.<sup>1)</sup>, Jyun Mine, M.D.<sup>1)</sup>,  
Sanae Otani, M.D.<sup>1)</sup> and Tateki Fujiwara, M.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders

<sup>2)</sup>Department of Pediatrics, Gifu University School of Medicine

We examined autoantibodies against GluR $\epsilon$ 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. Patients with widespread encephalitis are defined as patients showing a profound loss of consciousness and or convulsive status in the initial stage.

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. All patients with localized encephalitis had autoantibodies to the extracellular N epitope. However, no patients with widespread encephalitis had autoantibodies to the extracellular N epitope in acute stages.

These data may suggest that GluR autoimmunity contributes to the onset of localized encephalitis.

(Clin Neurol, 47: 848—851, 2007)

**Key words:** acute encephalitis, acute encephalopathy, limbic encephalitis, glutamate receptor, autoantibodies

## 夏に多くみられる急性脳炎・脳症

細 矢 光 亮\*

## 要 旨

急性脳炎・脳症の月別発生をみると、冬に大きなピークがあり、春には少なく、夏にまた小さなピークがある。夏季の脳炎・脳症の原因としては、ウイルスの流行状況などからエンテロウイルスがもっとも多いとされている。エンテロウイルスが関与する脳炎・脳症の病態には、脊髄前角炎、脳幹脳炎、辺縁系脳炎などの1次性脳炎と、インフルエンザ脳症に類似した急性脳症の2つがあると考えられる。ワクチン接種の普及などにより、夏季の脳炎の代表であった日本脳炎は激減したが、現在ワクチン勧奨が差し控えられており、感受性者の増加が懸念される。当面、日本脳炎の発生を厳重に監視しなければならない。

## I. 急性脳炎・脳症の季節性

1996～2000年に福島県内で発生した急性脳炎・脳症の月別発生数と、1997～1999年に福島県内でウイルス検索を行った熱性けいれんの月別発生数を比較した(図1)。熱性けいれんの月別発生をみると、冬季の発生頻度をもっとも高く、春と秋には少なく、夏季に小さなピークを作るパターンを示す。熱性けいれんの発熱の原因をウイルス分離法、PCR法、抗原検出法などを用いて調べてみると、78.1%で病原体が同定され、主に冬季の原因はインフルエンザウイルス、夏季はエンテロウイルスであることが証明された<sup>1)</sup>。

急性脳炎・脳症の月別発生は、熱性けいれんと同様に、冬季の大きなピークと夏季の小さなピークを示す<sup>2)</sup>。急性脳炎・脳症の病原診断は、

主に臨床診断、抗原検出、血清診断によりなされておられ、診断率は43.8%に留まった。冬季のピークにはインフルエンザの関与が推定されたが、夏季のピークの原因は同定されていない。しかし、他のウイルスの流行状況なども考慮すると、夏にみられる急性脳炎・脳症の原因としてもっとも考えられるのはエンテロウイルスである。もう一つ、夏の急性脳炎の原因として重要なウイルスには日本脳炎ウイルスがあるが、ワクチンが普及し衛生環境の整った本邦においては、日本脳炎発症者数は多くはない。

## II. エンテロウイルス

## 1. 脳幹脳炎

1997～2001年にかけて、マレーシア、台湾、日本などにおいて、エンテロウイルス71型

\* Mitsuaki HOSOYA 福島県立医科大学小児科  
[連絡先] ☎ 960-1295 福島県福島市光が丘1 福島県立医科大学小児科

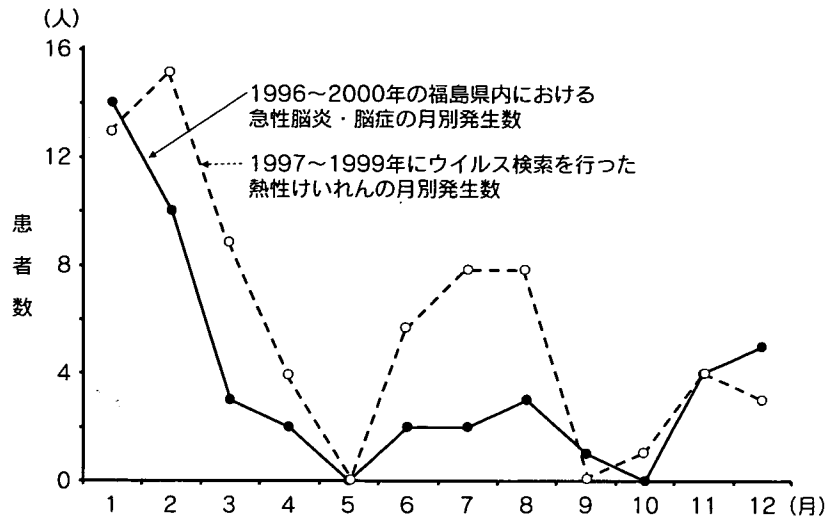


図1 急性脳炎・脳症と熱性けいれんの季節性

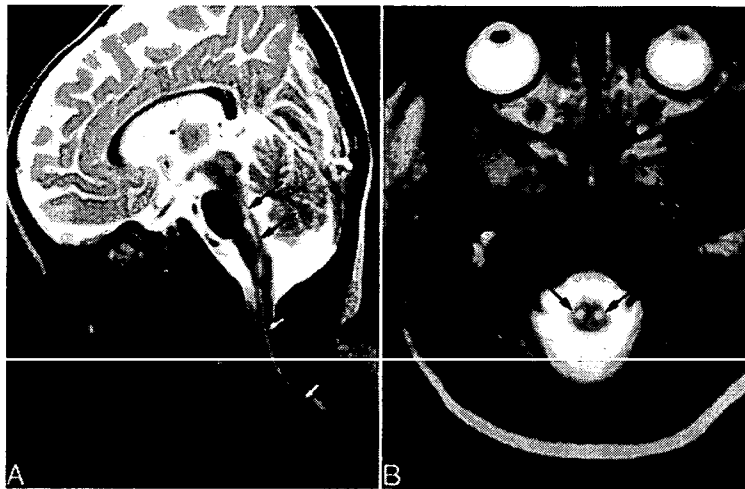


図2 エンテロウイルス71脳幹脳炎のMRI画像 (Shen WC et al, 1999<sup>9)</sup>より転載)

- A: 橋～延髄～頸髄にT2高信号を認める。
- B: 脊髓前角にT2高信号を認める。

(EV 71) 感染に伴い脳炎を発症し、死亡する例が観察された。ほとんどの症例が、急激に進行する肺水腫をきたし、入院後24時間以内に死亡するという、激しい経過を呈した。Huangら<sup>3)</sup>は、EV 71感染に伴い神経系合併症がみられた41例を報告している。平均年齢は2.5歳で、多

くは5歳未満であった。90%がけいれん発作、振戦、失調、ミオクローヌス、脳神経症状などを呈し、脳幹脳炎と診断された。そのうちの7例が呼吸困難、チアノーゼ、無呼吸を呈し、5例が入院後12時間以内に死亡している。肺水腫を呈し死亡した小児例の報告では、延髄腹側の中部

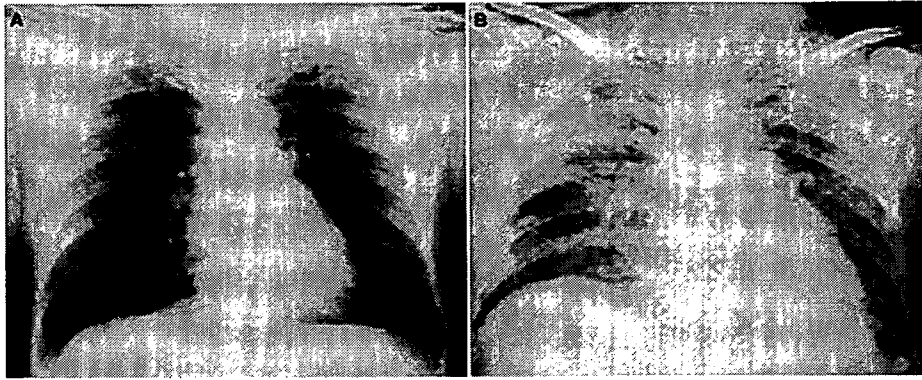


図3 入院時 (A) と急性呼吸窮迫症候群発症時 (B) の胸部 X 線写真 (Kao SJ et al, 2004<sup>4)</sup>より転載)  
**A** : 異常陰影を認めない。  
**B** : 全肺野に高度の浸潤影を認める。

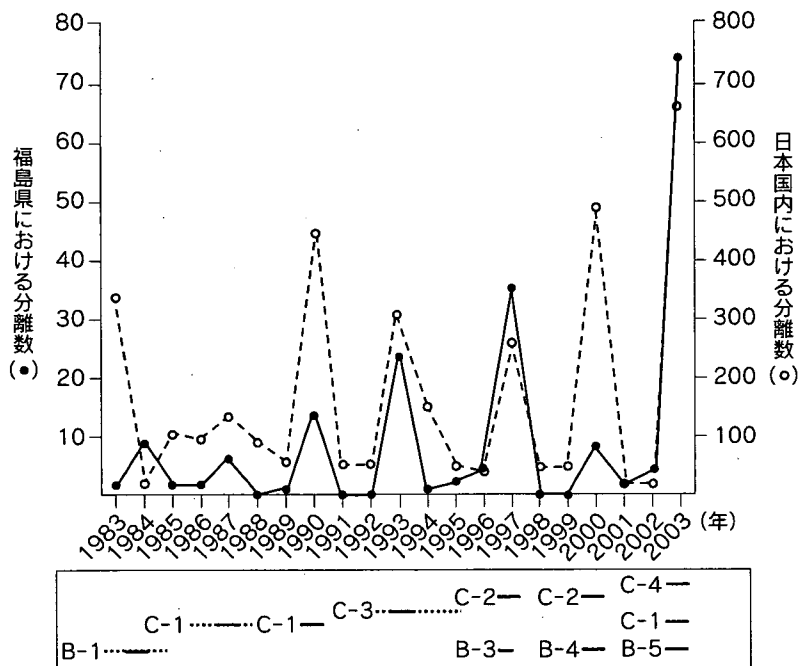


図4 エンテロウイルス 71 型亜群の流行様式  
 数年おきに繰り返される EV71 の流行は、異なる亜群によって引き起こされていた。

から尾部を中心にウイルス抗原が検出されている<sup>4)</sup>。MRI では、臨床的に脳炎と診断された 20 例中 15 例において、T2 強調画像にて脳幹から脊髄にかけて高信号が認められている (図 2)<sup>5)</sup>。

以上より、EV71 が脳幹脳炎を引き起こし、その一部において肺水腫をきたし、呼吸状態が急速に悪化して死に至ると考えられる (図 3)。

肺水腫に至る原因としては、肺組織や心筋組

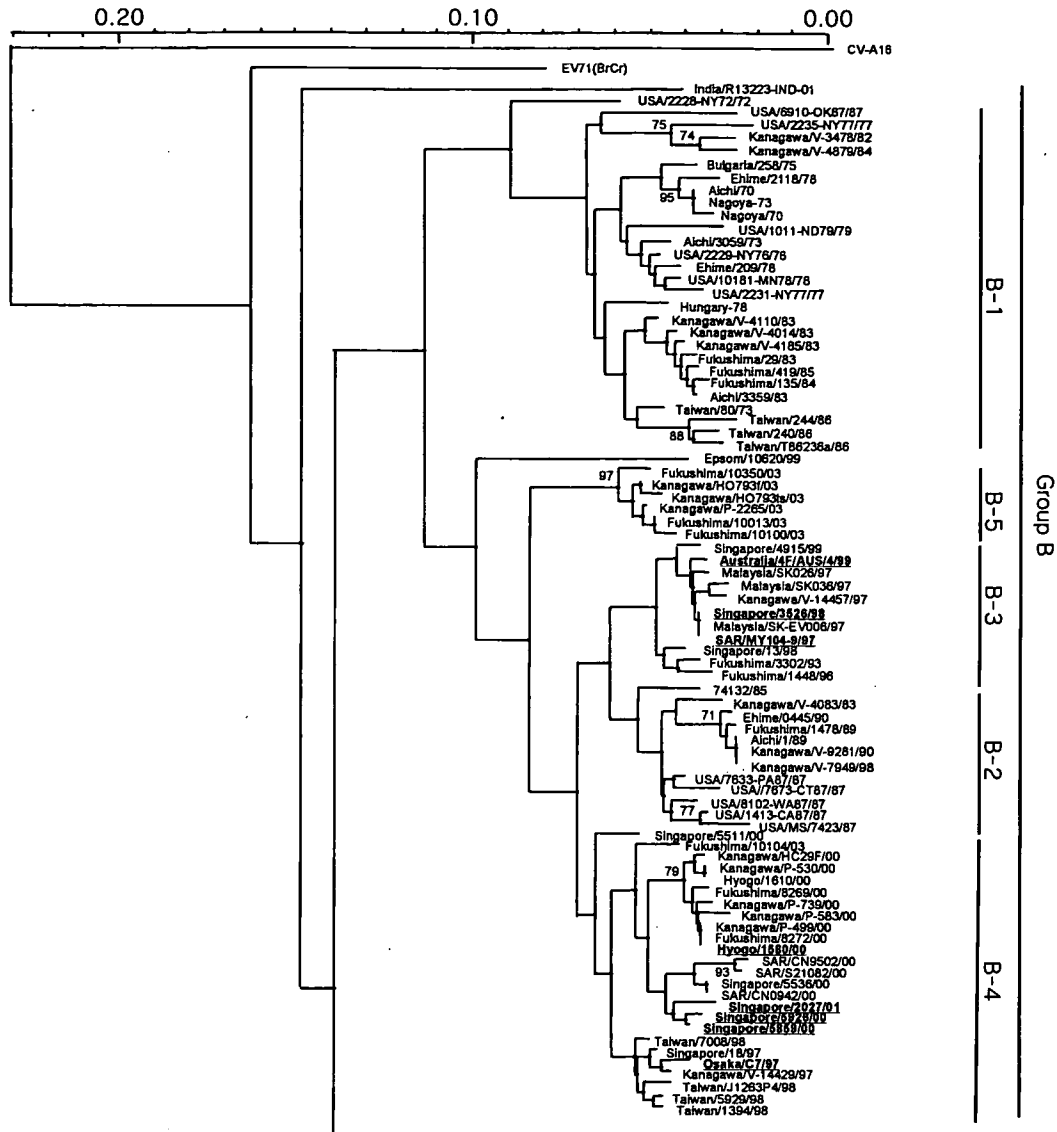


図5 エンテロウイルス71型B群の系統解析

エンテロウイルス71型のB群の系統解析を示した。ウイルス株は地域ごとには集積せず、年代ごとにクラスターを形成した。中枢神経合併症を呈したウイルス株（アンダーライン）は、B-3あるいはB-4の亜群に属するものが多かった。

織にはウイルス抗原が検出されないことから、これらに対する直接的な侵襲は考えにくい。ウイルスが脊髄や延髄に浸潤して交感神経過剰興奮をきたし神経原性肺水腫を引き起こす<sup>4)</sup>、脳幹障害による神経原性心障害から肺水腫をきたす<sup>6)</sup>、血液中の炎症性サイトカインにより肺血

管透過性が亢進し血管性肺水腫をきたす<sup>7)</sup>などの説が提唱されている。

一方、脳幹脳炎をきたすウイルス側の因子に関しては、説明は進んでいない。われわれは、1983～2003年に、福島県において分離されたEV71を、VP4領域の核酸塩基配列をもとに系

統解析した。その結果(図4), 数年おきに繰り返されるEV 71の流行は, 異なる亜群によって引き起こされていることがわかった。国内の福島県以外の地域や海外で分離されたEV 71を加えて系統解析すると(図5), ウイルス株は地域ごとには集積せず, 年代ごとにクラスターを形成した。すなわち, 新たな亜群が出現し, これが全世界に拡散して世界規模で流行を繰り返していることが明らかになった。さらに, 中枢神経合併症を呈したウイルス株をみると, B-3やB-4の亜群に属する株が多く, これらが流行した1990年代後半から2000年代前半に重症例が多発したと考えられた(図4, 5)<sup>9)</sup>。しかし, なぜ特定の亜群が脳幹脳炎に関与するのかは解明されていない。

以上のことから, EV 71には脳幹脳炎をきたしやすい亜群が存在し, それが流行した場合に神経合併症が多発すること, 脳幹障害を基にして神経原性肺水腫あるいは神経原性心不全から肺水腫を呈し, または全身性炎症反応から血管原性肺浮腫をきたして, 急速に呼吸不全に陥り死亡することが示唆される。

## 2. 辺縁系脳炎

辺縁系脳炎は, 炎症性病変が大脳辺縁系に限局した病態の総称である。単純ヘルペスウイルスによる脳炎の好発部位は側頭葉・大脳辺縁系であり, 辺縁系に病変が存在する場合にはまずヘルペス脳炎が疑われる。近年, 発熱や意識障害で発症し, MRIで海馬や扁桃体を中心とする大脳辺縁系に限局した病変を認め, 生命予後は比較的良く, 後遺症として健忘症候群を示し, ヘルペスウイルス感染が証明されない一群の疾患の存在が知られるようになった。このような非ヘルペス性辺縁系脳炎における他のウイルスの関与に関する報告は少ない。ヘルペス脳炎に類似した病態を呈するウイルスとしては, エンテロウイルス, アルボウイルス, ムンプスウイルス, EBウイルス, 亜急性硬化性全脳炎(SSPE)ウイルスなどが挙げられている。われ

われは約20例の辺縁系脳炎から採取した髄液検体を用い, PCR法にてウイルス遺伝子を検索し, 再燃を繰り返した辺縁系脳炎の1例において, 発症時と再燃時の髄液中にエンテロウイルス遺伝子を検出した<sup>9)</sup>。

症例は28歳の女性。1998年6月にけいれん発作, 言語異常, 意識障害で発症し, 7月1日に入院。髄液検査では, 細胞数 $19/\mu\text{l}$ , 蛋白 $25\text{ mg/dl}$ , 糖 $81\text{ mg/dl}$ で, 頭部MRIのT2強調画像にて右海馬を中心とする辺縁系に高信号域を認めた。アシクロビル投与とステロイドパルス療法を行い, 徐々に症状は軽快し退院した。PCR法では髄液中に単純ヘルペスウイルスは検出されず, 非ヘルペス性辺縁系脳炎と診断された。経過は良好で, まったく後遺症を残さず治癒したと思われていた。2001年4月末から, 締め付けられるような頭痛と近時記憶障害が出現し, 5月2日にけいれん発作があり, 再入院した。頭部MRIでは, 初発時と同様, 両側海馬を中心とする辺縁系にT2強調画像で高信号域を認め, 辺縁系脳炎の再燃が疑われた。アシクロビルの投与を行い, 徐々に改善傾向を示し退院した。

経時的に採取した髄液検体を用い, 単純ヘルペスウイルス, ヒトヘルペスウイルス6型, サイトメガロウイルス, エンテロウイルス, ムンプスウイルス, 麻疹(SSPE)ウイルスの遺伝子を検索したところ, 初回入院時(1998年7月1日)と再燃による入院時(2001年5月3日)の髄液検体からエンテロウイルス遺伝子が検出され, 症状が回復した時期の検体からは検出されなかった。増幅された遺伝子の塩基配列を決定したところ非常に近似した配列を示しており, 病変が初発時と再発時でほぼ一致していること, 臨床症状の悪化した時期にのみウイルス遺伝子が検出されたことなどを合わせ, エンテロウイルスの持続感染による再発性辺縁系脳炎と診断した。

## 3. 急性脳症

単純ヘルペスウイルス, 水痘・帯状疱疹ウイ

ルス、ヒトヘルペスウイルス 6 型、麻疹 (SSPE) ウイルス、インフルエンザウイルスの感染が否定された小児期急性脳炎・脳症 16 例の髄液検体を用い、PCR 法によりエンテロウイルス遺伝子の検出を試みたところ、そのうちの 2 例より陽性所見を得た<sup>10)</sup>。

第 1 例は 2 歳 11 カ月の女児。1995 年 5 月 18 日、突然の全身性强直性けいれんを発症し、入院した。けいれんは約 30 分持続したため、ジアゼパムにて止癒した。19 日には覚醒し、意識清明となったため、熱性けいれん、けいれん重積の診断で 20 日に退院した。しかし、22 日から意識がもうろう状態になり、左上肢にけいれんが出現したため再入院した。頭部単純 CT では、全脳浮腫の所見を認めた。病状は徐々に進行し、全身けいれん、昏睡状態となり、頭部 CT では左大脳に広範囲に及ぶ低吸収域を認めた。最終的には、中等度の知能障害と運動麻痺を残し、全大脳に萎縮をきたした。5 月 25 日と 6 月 4 日の髄液検体からエンテロウイルス遺伝子が検出されたが、回復期の検体からは検出されなかった。

第 2 例は 10 歳の女児。1998 年 10 月 16 日、早朝から気分不快があり、昼に突然意識消失、転倒したため入院した。意識は呼びかけにこらうじて開眼する程度で、右上肢に弛緩性麻痺がみられた。頭部 CT では、全脳浮腫所見を認めた。17 日に意識が清明となり、麻痺も改善した。しかし、26 日から両下肢の痺れ感が出現し、27 日には傾眠傾向になり、痛み刺激で開眼する程度の意識障害を呈した。頭部 CT では明らかな変化は認めなかった。意識障害は約 10 日間続いたが、その後徐々に回復し、回復期の頭部 CT で全大脳に軽度の萎縮が認められた。10 月 28 日の髄液検体から、エンテロウイルス遺伝子が検出された。

当時、急性期の髄液検体よりウイルス遺伝子を検出したため、2 例をエンテロウイルスによる急性脳炎と診断し、報告した<sup>9)</sup>。しかし、髄液細胞数に増加はなく、画像所見は大脳のびまん性

浮腫を示しており、現在は下記に記すようにインフルエンザ脳症に近い病態と考えている。

#### 4. エンテロウイルス脳炎・脳症の病態

エンテロウイルスによる脳炎・脳症の病理像に関する報告をみると、局所病変を呈する例と、全大脳に病変を呈する例とがある。局所病変の場合、組織学的に炎症性細胞浸潤が観察され、ウイルス感染が直接に炎症性病変の形成に関与すると考えられる。ポリオウイルスによる脊髄前角炎や EV 71 による脳幹脳炎は、そのよい例である。エンテロウイルスによる辺縁系脳炎は、組織学的確証は得られていないが、同様の 1 次性脳炎と推察される。

これに対し、全大脳に病変を有する例は、組織学的には浮腫性病変が主体であり、炎症細胞浸潤は軽微である。臨床症状や頭部 CT 所見は、インフルエンザや突発性発疹でみられる急性脳症に類似している。われわれの 2 例では髄液中にエンテロウイルス遺伝子が検出されたが、これは神経組織におけるウイルス増殖とは考えにくい。急性脳症の病態は血管障害による脳浮腫であると推定されており、透過性の亢進した血液脳関門を通過して、血液から髄液に移行したウイルス遺伝子を検出したものと考えている。

---

### III. 日本脳炎

---

日本脳炎ウイルスは、ブタの体内で増殖し、高いレベルのウイルス血症を起こしている。日本では 6~9 月にかけて未感染ブタの間で感染が拡大する。それを吸血したコガタアカイエカの中腸で増殖し、吸血時に唾液を介してヒトに感染する。ヒトは脳炎を発症するが、終末宿主であり、ヒトからヒトに感染することはない。

日本脳炎ウイルス感染者の多くは不顕性感染で終わるか、あるいは軽症の熱性疾患を示す程度である。一部が無菌性髄膜炎を呈し、脳炎を発症するのは 300~3,000 例に 1 例程度である。

脳炎患者の病理組織所見では、血管周囲の広範なリンパ球浸潤と神経組織の破壊がみられる。大脳、脳幹、脊髄などに病変があり、特に視床や黒核の病変が強いとされている。死亡率は5~30%で、生存例の約半数に後遺症を認める。

予防には不活化ワクチンがある。これまでのマウスの脳内にウイルスを接種して作製したワクチンの有効率は81~91%とされている。脳乳剤を原料としているが、高度に精製されており、発熱率や局所反応率は高くない。しかし、極微量の神経組織成分が混入し、急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis: ADEM) が発症する可能性が示唆されていた。2005年5月、ADEMの発症に日本脳炎ワクチン接種の関与が否定できない症例がワクチン被害と認定されたのを機に、日本脳炎ワクチンの積極的勧奨が差し控えられた。

わが国の日本脳炎の状況は、1950年代には小児と高齢者を中心に5,000例以上の発生がみられたが、最近では中高齢者を中心に10例未満の発生になっている。これには、ワクチン接種のほかに、蚊の減少、豚舎の集約化、家庭の衛生環境の改善など、感染機会の減少も関与していると考えられる。しかしながら、ブタの抗体保有状況を調査すると依然陽性率は高く、日本脳炎ウイルスは本邦の広い範囲に分布していることがわかる。ワクチン接種の勧奨が控えられている現在、十分な警戒が必要である。

#### おわりに

夏に多い急性脳炎・脳症として、エンテロウイルス脳炎・脳症と日本脳炎を概説した。かつては、夏にみられる中枢神経感染症といえば、日本脳炎とポリオが考えられたが、予防接種の普及などにより両者は減少し、現在はポリオウイルス以外のエンテロウイルスが主体になっている。エンテロウイルスによる中枢神経感染症でもっとも多いのは無菌性髄膜炎であるが、手足口病に伴う脳幹脳炎やインフルエンザ脳症様

の急性脳症の発症にも注意が必要である。さらに、単純ヘルペスウイルスの証明されない辺縁系脳炎では、エンテロウイルスの関与を考慮すべきである。

#### 文 献

- 1) 細矢光亮ほか：熱性けいれんの原因に関するウイルス学的検討。小児感染免疫 **13** : 149-153, 2001
- 2) 川崎幸彦ほか：福島県下における小児期発症急性脳炎・脳症 105 例の疫学的臨床的検討。日本小児科学会雑誌 **105** : 695-702, 2001
- 3) Huang C-C et al : Neurologic complications in children with enterovirus 71 infection. *N Engl J Med* **341** : 936-942, 1999
- 4) Kao SJ et al : Mechanism of fulminant pulmonary edema caused by enterovirus 71. *Clin Infect Dis* **38** : 1784-1788, 2004
- 5) Shen WC et al : MR imaging findings of enteroviral encephalomyelitis ; An outbreak in Taiwan. *Am J Neuroradiol* **20** : 1889-1895, 1999
- 6) Hung FL et al : Left ventricular dysfunction in children with fulminant enterovirus 71 infection ; An evaluation of the clinical course. *Clin Infect Dis* **34** : 1020-1024, 2002
- 7) Wang SM et al : Pathogenesis of enterovirus 71 brainstem encephalitis in pediatric patients ; Roles of cytokines and cellular immune activation in patients with pulmonary edema. *J Infect Dis* **188** : 564-569, 2003
- 8) Hosoya M et al : Genetic diversity of enterovirus 71 associated with hand, foot, and mouth disease epidemics in Japan from 1983 to 2003. *Pediatr Infect Dis J* **25** : 691-694, 2006
- 9) 法化図陽一ほか：エンテロウイルス感染が考えられた再発性辺縁系脳炎の1例。臨床神経学 **44** : 165-170, 2004
- 10) 細矢光亮ほか：PCR法により診断した非定型的経過をとったエンテロウイルス脳炎の2症例。日本小児科学会雑誌 **104** : 856-861, 2000





## 抗 GluR $\epsilon$ 2 抗体陽性の成人発症 hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome の 1 例\*

小野陽一<sup>1)</sup> 藤川顕吾<sup>2)</sup> 高橋幸利<sup>3)</sup> 大谷恭平<sup>1)</sup>  
宮田信司 寺田整司 黒田重利

### Key words

HHES, Cerebral hemiatrophy, Adult onset, Anti-GluR $\epsilon$ 2 antibody

### はじめに

乳児期から小児期にかけて片側性けいれん重積の後に片麻痺, 片側性の脳萎縮, てんかんを来す疾患として, Gastaut ら<sup>4)</sup>は hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome (HHES) という症候群を唱えた。今回我々は, 全身けいれん重積状態が約 1 時間続いた後, 片麻痺, 片側性の脳萎縮, 部分てんかんを来し, HHES とほぼ同じ臨床経過をたどった成人の 1 例を経験した。本例は

基礎疾患として統合失調症が存在し, また血清抗 GluR $\epsilon$  2 抗体が陽性であった。成人例の報告はこれまでになく, 文献的考察とともに報告する。

### 症例

〈症例〉 56 歳女性, 右利き。

既往歴 幼少期にけいれん発作のエピソードはなし。

40 歳時に ASO (Arteriosclerosis obliterans) で手術, 46 歳時に左下肢の深部静脈血栓症 (DVT; deep venous thrombosis) と血管系疾患に罹患しているが, その後も特に抗凝固療法は受けていなかった。

現病歴 43 歳時から昏迷, 興奮などを繰り返し統合失調症(緊張型)と診断され加療中であり, olanzapine を主剤として治療されていた。X-1 年 11 月頃より徐々に記憶力障害が出現し, 失見当識, 徘徊などもみられたために A 精神科病院に入院した。血液検査, 脳波, 頭部 CT などの検査では異常を認めず, 徐々に臥床状態となった。12 月下旬に, 発熱を伴わない右半身から始まる全身けいれん重積が約 1 時間続いた。B 救急病院に搬送され転院となり, 翌日の頭部 MRI では左大脳半球の腫脹を認めた。髄液検査は異常はなく, その後けいれんはなかったが, 全失語, 右片麻痺が後遺した。当初は Todd's palsy と考えられていたが, 24 時間をはるかに過ぎ, A 病

2006 年 2 月 15 日受稿, 2006 年 12 月 15 日受理

\* A Case of Adult Onset Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy Syndrome with Anti-glutamate Receptor $\epsilon$ 2 Antibodies

- 1) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 精神神経病態学 (〒700-8558 岡山市鹿田町 2-5-1), ONO Yoichi, OTANI Kyohei, MIYATA Shinji, TERADA Seishi, KURODA Shigetoshi: Department of Neuropsychiatry, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan
- 2) 積善病院, FUJIKAWA Kengo: Sekizen Hospital
- 3) 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター, TAKAHASHI Yukitoshi: Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, National Epilepsy Center

0488-1281/07/¥500/論文/JCLS

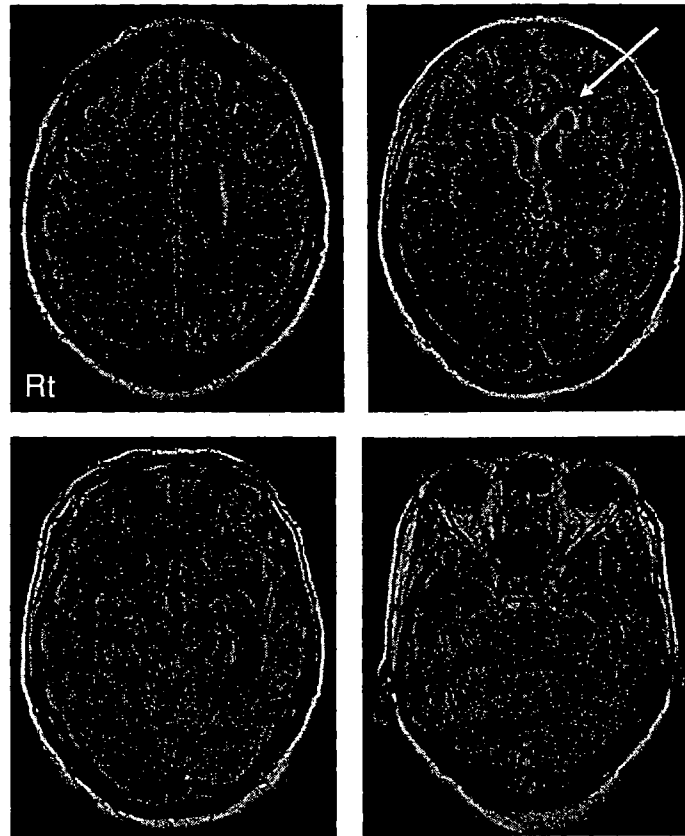


図1 頭部 MRI (FLAIR)

左大脳半球の著明な萎縮、側脳室の拡大、白質に high intensity areas を認める(⇒)。

左 sylvius 裂も開大し、海馬や右小脳の萎縮を認める。

院に転院してからも症状は改善しなかった。X 年 1 月の頭部 MRI では、左大脳半球の著明な脳萎縮を認め、精査目的にて 2 月下旬に O 大病院精神科に転院した。

#### 入院時現症

①身体所見 発熱なし。顔面・四肢・体幹に非対称性の筋萎縮を認めず。

②神経学的所見 意識は清明。全失語、右側の痙性麻痺を認め、不随意運動やけいれんはなし。反射は右側で亢進していたが病的反射は認められなかった。

③精神医学的所見 不穏状態で、全失語もあるため精神症状の詳細な評価は困難であった。

④検査所見 血液検査では各種自己抗体、プロテイン C、S など凝固系も含めて正常であった。髄液検

査一般には異常なく、各種ウイルス抗体は陰性。髄液中の神経細胞特異エノラーゼ(NSE)は 170 ng/ml と高値であり、14-3-3 蛋白も陽性。抗グルタミン酸受容体抗体の 1 つである抗 GluRε 2 IgG 抗体が血清で陽性、髄液では陰性。

頭部 MRI では FLAIR で一部白質に high intensity areas を伴う左大脳半球の著明な脳萎縮を認め、左海馬、右小脳の萎縮も認めた(図1)。SPECT (<sup>99m</sup>Tc ECD) では左大脳半球、左視床、右小脳の血流低下を認めた(図2)。脳波では左半球の lazy activity を認めたが、てんかん性異常波および突発性異常波は認められなかった。

入院後経過 当科入院中には特に病状の変化はなく、けいれん発作は認めなかった。検査終了後は A 病院に転院した。転院して約半年後(けいれん重積か

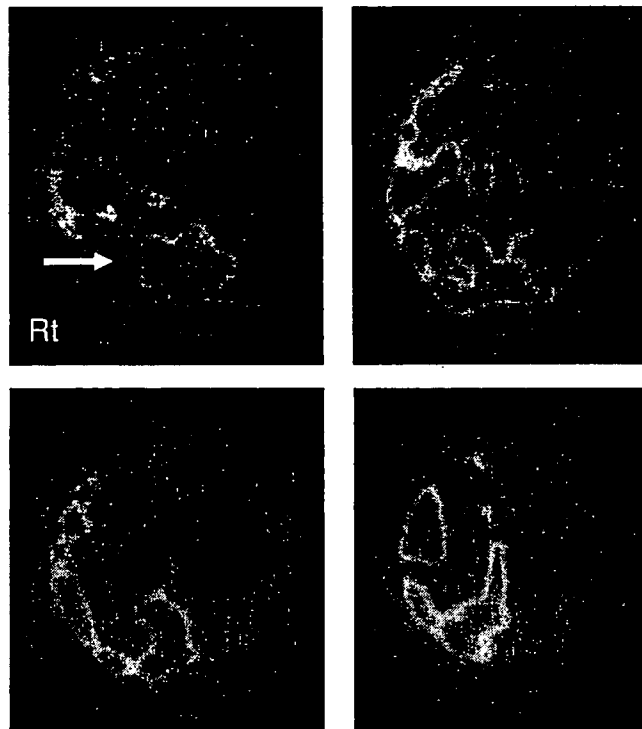


図2 SPECT( $^{99m}\text{Tc}$ -ECD)  
左大脳半球の著明な血流低下を認め、加えて左視床、右小脳半球の血流低下(⇒)が目立つ。

らは約1年後)、数分程度の右上下肢の部分けいれんを来すようになり、hemiconvulsion, hemiplegiaに加えてepilepsyが揃い、HHESと診断した。なお、部分てんかんはcarbamazepine, phenytoinで改善した。

## 考察

本例では、けいれん重積の後に片側性の脳萎縮を認めており、脳萎縮の原因としてけいれん重積が関与していると考えられた。けいれん重積の原因は不明であり、片側から始まる全身けいれん重積後の片側性脳萎縮、片麻痺、部分てんかんといった症状から本例をHHESと考えた。なお、本例ではけいれん重積から部分てんかんの出現まで約1年であったが、HHESでは一般的にはてんかん原性を獲得し、部分てんかんが出現するまでに1~2年かかることが多いとされる<sup>9)</sup>。

HHESとは、Gastautらが1959年に提唱した

症候群<sup>4)</sup>で、そのほとんどは出生後~2歳の発症で小児期に特徴的とされる。これまでにHHESと診断された報告例で、けいれん重積発症時の最高齢は、検索した限りでは10歳であった<sup>8)</sup>。また、成人発症の報告例としては、Vialaら<sup>15)</sup>が、脳出血の既往があり、片側性のけいれん重積を来した後、片側性の脳萎縮、片麻痺、部分てんかんを呈した48歳の成人例を報告している。またSennら<sup>11)</sup>は、片側性のけいれん重積後に片側性の脳萎縮、軽度の片麻痺を来した、症候性てんかんの既往のある53歳の成人例を報告している。この2例は、最初の片側性けいれんが全身けいれん重積に至っていない点と、脳に器質的な疾患の既往がある点で本例とは異なるが、HHESとは診断されていない。その他にも片側性のけいれん重積後に片側性脳萎縮を来した成人例の報告はあるが<sup>5)</sup>、本例のように片麻痺やその後部分てんかんまで呈する例はまれであるといえる。

本例の画像はこれまでの HHES の既報告例と合致し<sup>9)</sup>、脳波所見については部分てんかんが出現する前には左右差を認めるのみで、てんかん性異常波を認めなかったが、HHES でも全例にてんかん性異常波が出現するわけではない。Salih らによる 6 例の検討<sup>9)</sup>では、2 例で萎縮側に、1 例では健側にてんかん性異常波を認めたが、3 例では左右差を認めるのみであった。また松浦ら<sup>7)</sup>による HHES の脳波所見についてのまとめでは、HHES の発作間欠期の脳波所見では両側性棘徐波、多焦点性棘波が多く、大脳半球のあらゆる部分から発作が起始し、一般のてんかんに比べると急速に他部位に伝播することが特徴とされている。

HHES ではその原因は不明なことが多いとされ、脳炎、脳梗塞が多いとされるが、原因が明らかとされたのは 47% である<sup>9)</sup>。本例では抗 GluR $\epsilon$  2 IgG 抗体が発症約 2 か月後の血清で認められた。抗 GluR $\epsilon$  2 抗体とは NMDA (N-methyl-D-aspartate) 型のグルタミン酸受容体に対する自己抗体であり、Rasmussen 脳炎・急性脳炎などで陽性率が高いとされている<sup>12,13)</sup>。Rasmussen 脳炎と HHES は、片側性のけいれん発作を認め、慢性期に片側大脳半球が萎縮する点が似ているが、そこに行き着くまでの過程は全く異なっている<sup>9)</sup>。Rasmussen 脳炎は、局所的な脳の炎症で発症し、炎症を繰り返すことで徐々に症状、画像所見が進行していくのに対し、HHES は、初回発作時の大脳半球のダメージの大きさによって、後の大脳萎縮や片麻痺、てんかん発作の程度はほぼ決定されると考えられている<sup>9)</sup>。したがって、本例は経過から HHES と考えられ、また Creutzfeldt-Jakob 病などの急速な脳障害の際に認められる髄液中の 14-3-3 蛋白<sup>2)</sup>、NSE<sup>10)</sup> の高値はけいれん重積から約 2 か月後も続いており、脳萎縮が進行中であることを示唆していた。小児の HHES において血清の抗 GluR $\epsilon$  2 抗体について検討した報告は検索されなかったが、広汎性脳炎では回復期から抗 GluR $\epsilon$  2 抗体が出現し、てんかんなどの後遺症と有意な関連があるとされ

ており<sup>13)</sup>、HHES の病態にも関係している可能性がある。本例では背景に統合失調症があり、統合失調症の原因の 1 つにグルタミン酸神経系の機能低下が考えられている<sup>6)</sup>。ただし、本例は統合失調症の中では緊張型に分類され、NMDA 型グルタミン酸受容体の antagonist である memantine により改善した緊張型症例の報告<sup>3,14)</sup>があり、緊張型に関してはグルタミン酸神経系の機能低下ではなく機能亢進である症例もあるのかもしれないが、いずれにしてもグルタミン酸神経系に脆弱性が存在すると考えられる。HHES の病態に抗 GluR $\epsilon$  2 抗体がかかわっているとすれば、本例ではグルタミン酸神経系の脆弱性のために成人でありながら HHES の発症に至ったのかもしれない。

HHES はけいれん重積の治療の進歩とともに減少しているが<sup>9)</sup>、一方では本例のように乳幼児だけでなく成人にも発症する可能性がある。通常のでんかんのけいれん重積ではこのような経過をたどることはなく、けいれん重積以外の種々の機序による脳障害の修飾が加わっていることが推測されるが、脳障害を少しでも軽減すべく早急なけいれん重積の頓挫が必要と考えられた。

#### 文献

- 1) 安達木綿子：小児のてんかん原性疾患 top 10. 画像診断 26 : 981-991, 2006
- 2) Burkhard PR, Sanchez JC, Landis T, et al : CSF detection of the 14-3-3 protein in unselected patients with dementia. *Neurology* 56 : 1528-1533, 2001
- 3) Carpenter SS, Hatchett AD, Fuller MA : Catatonic schizophrenia and the use of memantine. *Ann Pharmacother* 40 : 344-346, 2006
- 4) Gastaut H, Poirier F, Payan H, et al : H.H.E. syndrome : Hemiconvulsion, hemiplegia, epilepsy. *Epilepsia* 1 : 418-447, 1959/60
- 5) Hong KS, Cho YJ, Jeong SW, et al : Diffusion changes suggesting predominant vasogenic oedema during partialis status epilepticus. *Seizure* 13 : 317-321, 2004
- 6) Jentsch JD, Roth RH : The neuropsychopharmacology of phencyclidine : From NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 20 : 201-225, 1999

- 7) 松浦雅人, 梶浦真由, 坂井禎一郎, 他: HHE 症候群の脳波. 精神科治療学 13: 1173-1177, 1998
- 8) Mory Y: Anatomopathology and pathogeny of the hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome. J Neurosurg Sci 22: 17-28, 1978
- 9) Salih MA, Kabiraj M, Al-Jarallah AS, et al: Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome. A clinical, electroencephalographic and neuro-radiological study. Child's Nerv Syst 13: 257-263, 1997
- 10) Selakovic V, Raicevic R, Radenovic L: The increase of neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and plasma as a marker of neuronal damage in patients with acute brain infarction. J Clin Neurosci 12: 542-547, 2005
- 11) Senn P, Lövblad KO, Zutter D, et al: Changes on diffusion-weighted MRI with focal motor status epilepticus. Neuroradiology 45: 246-249, 2003
- 12) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al: Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. Neurology 61: 891-896, 2003
- 13) Takahashi Y: Infections as causative factors of epilepsy. Future Neurol 1: 291-302, 2006
- 14) Thomas C, Carroll BT, Maley RT, et al: Memantine and catatonic schizophrenia. Am J Psychiatry 162: 626, 2005
- 15) Viala K, Chabriat H, Brunereau L, et al: Hemispherical atrophy and epilepsy in an adult. Rev Neurol (Paris) 154: 45-50, 1998



## 第 31 回関東臨床神経生理研究会

テーマ MRI 検査の最前線—拡散テンソル画像

日時 2007 年 5 月 26 日(土) 14:00~17:30

会場 東京医科歯科大学医歯学総合研究棟

(最寄駅: JR 線, 東京メトロ丸の内線「御茶ノ水駅」, 東京メトロ千代田線「新御茶ノ水駅」)

### プログラム

#### A. 基礎編

1. 初心者のための MRI 検査の基礎 松田哲也(玉川大学)
2. Diffusion Tensor Imaging の基礎 増谷佳孝(東京大学)

#### B. 応用編

3. 線条体と大脳皮質の連絡—猿とヒトとの対応— 林拓也(国立循環器センター)
4. 脳外科疾患への応用 鎌田恭輔(東京大学)
5. 拡散テンソル画像の神経変性疾患への臨床応用 渡辺宏久(名古屋大学)

※事前登録はありません。当日直接会場にお越しください。

会費 2,000 円(会場整理費・通信連絡費)

担当世話人 宇川義一(東京大学), 黒岩義之(横浜市立大学), 松浦雅人(東京医科歯科大学)

連絡先 関東臨床神経生理研究会事務局

東京医科歯科大学大学院生命機能情報解析学分野内(事務局担当: 清水)

e-mail: masa.mtec@tmd.ac.jp ☎ 03-5803-5372 Fax 03-5803-0165

## 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎—オーバービュー—

庄司 紘史

(Neuroinfection 12:28-32, 2007)

## はじめに

1990年、単純ヘルペス脳炎（ヘルペス脳炎）の九州・沖縄地区の調査を開始したが、その過程で非ヘルペス性急性辺縁系脳炎（non-herpetic acute limbic encephalitis, ALE）が見出された。herpes simplex virus (HSV)へのpolymerase chain reaction (PCR), HSV抗体が陰性で、magnetic resonance imaging (MRI)上側頭葉内側-海馬・扁桃体にほぼ限局した病変を特徴とした<sup>1-4)</sup>。ヘルペス脳炎、傍腫瘍性辺縁系脳炎(paraneoplastic limbic encephalitis, PLE)とスペクトラムを組む新しい亜型と考えられ、大脳辺縁系が感染・免疫の場になっていることが注目された。2002年、非ヘルペス性辺縁系脳炎と類縁疾患に関する緊急検討会（国立国府台病院）、2004年第9回、2006年第11回、日本神経感染症学会における「非ヘルペス性辺縁系脳炎」をめぐるシンポジウムを経て病因論を含め大きく進展した。病因は多彩とされ、1症候群として捉えられ、病因別の名称に切り替わりつつある。ウイルス関連辺縁系脳炎、PLE, 自己免疫疾患性、glutamate receptor (Glu R)抗体関連、抗カリウムチャネル(voltage-gated potassium channels; VGKC)抗体関連などが問題になっている。

## 1. 我々の施設での症例群

1994年の我々の原著4症例は、①急性辺縁系脳炎、②両側海馬・扁桃体などにMRI異常を示す、③髄液では軽度の細胞増加、蛋白増加を認め、④髄液からのPCR, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA, or EIA)でHSV-1, -2陰性、⑤悪性腫瘍の合併はなく、傍腫瘍性症候群は否定的、⑥比較的経過は良好などで定義づけられる。

1996~2001年にかけての6例を追加報告<sup>5)</sup>したが、年齢的には18歳から73歳、平均40.5歳、2例を

除いて久留米近郊の発症である。臨床像は、発熱、意識障害、痙攣発作、近時記憶を中心とした記憶障害がみられ、髄液細胞増加は軽度にとどまっていた。ウイルス学的検査では、HSV-1, -2などヘルペスウイルス群PCR陰性、抗体価の検査で一部既感染と思われる所見を認めた。MRIでは、両側海馬・扁桃体の異常病変を示し、急性期で下角の狭小化（浮腫）を認め、回復期には下角の拡大（萎縮）がみられた（図1）。4症例においてSPECTを検討したが、MRI病変よりやや広いhypoperfusion領域を呈していた。脳波上、2例において急性期にperiodic lateralized epileptiform discharges (PLEDs), periodic synchronous discharge (PSD)を示した。

ALE6例の急性期髄液で炎症性サイトカイン—tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ), interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6, interferon (IFN)- $\gamma$ を測定し、ヘルペス脳炎と6例の急性期髄液を対照として比較した。ヘルペス脳炎ではIL-6, IFN- $\gamma$ が増加していたのに対して、ALEではIL-6が軽度の増加を示したが、IFN- $\gamma$ は検出されなかった（図2）。ALEの発症機序には直接のウイルス感染というより、免疫学的な発症機序を推論した。高橋ら<sup>6)</sup>も、2例のALEにおいて同様の髄液サイトカインの変化を報告している。

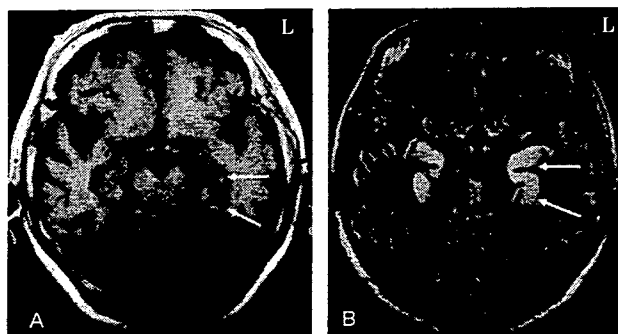


図1 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎のMRI像。  
A; T1強調像、B; FLAIR像、両側海馬・扁桃体の異常信号病変に注目（矢印、左のみ示す）。

月より意識レベル低下(200/JCS), 痙攣頻発, 発熱, 胸部X線において肺炎の増悪・肺門リンパ節腫大を認め, 縦隔リンパ節腫大に対して行った胸部CTで肺癌が疑われ, 経気管支的肺生検で小細胞癌と診断された。3月7日転院して経過観察されていたが, 状態が悪化し4月24日死亡, 剖検は了解されなかった。保存していた髄液を用いた免疫組織化学において, 大脳および小脳, 脳幹の広汎な神経細胞の主に核を染める, 既知の抗Hu, Ta(Ma2), Ma抗体などとは異なる抗神経抗体の存在が検出された。

本例の場合, MRIで両側海馬に局限した病変を示し, 髄液IL-6軽度増加, IFN- $\gamma$ 正常のヘルペス脳炎例で, 併せて肺小細胞癌を合併し, 抗神経抗体が検出された症例である。ヘルペス脳炎とALE, 免疫機序によるPLEが共存した可能性が考えられる。Sharsharら<sup>21)</sup>の剖検例では, HSVと抗神経抗体の関連を言及している。Blumenthahlら<sup>23)</sup>は, 異なる機序とされるが, ヘルペス脳炎とMa2関連のPLEを報告している。高齢者の担癌患者での同様な症例は増加する可能性があり, 追加症例が期待される。

#### 4. ALEと周辺疾患 (表1)

表1. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎と周辺疾患

- 単純ヘルペス脳炎
- ウイルス関連辺縁系脳炎
- 傍腫瘍性辺縁系脳炎
- 自己免疫疾患性辺縁系脳炎
- 急性可逆性辺縁系脳炎 (Glu R  $\epsilon$  2抗体)
- VGKC抗体辺縁系脳炎
- てんかん重積後
- 若年女性で好発する急性非ヘルペス性脳炎
- 非定型例

ウイルス関連辺縁系脳炎, PLE, 自己免疫疾患性, Glu R抗体関連, VGKC抗体関連などが問題になっている。ウイルス関連では, HSV, VZV, EBV, エンテロウイルスなどの報告がみられる<sup>24-27)</sup>。HSVでは, 前章でのPLE合併症例や一部抗体保有者(carrier)での報告など散見される<sup>28, 29)</sup>。近年, human herpesvirus (HHV)-6の急性辺縁系脳炎の報告が増加している<sup>30-35)</sup>。幹細胞移植後や薬剤過敏性症候群などの免疫不全状態において発症しており, 健常者での発症とは異なると考えられるが, 海馬脳症(hippocampal encephalopathy)とも呼ばれ, 両側海馬などに選択性がある点で注目される。Glu R関

連では, Rasumussen脳炎を含め各種脳炎で広く陽性を示す<sup>36, 37)</sup>。厚生労働省研究班における辺縁系脳炎での病因的解析が進んでおり, 統合失調症様症状の先行が少なくないことが明らかにされている。PLEでは通常亜急性である点, VGKC関連<sup>38, 39)</sup>においては低Na血症, 脳症型が多いなどの特徴がある。橋本脳症において, 辺縁系脳炎・脳症型がみられる点注意が必要である<sup>40)</sup>。

周辺疾患には, てんかん関連, 亀井ら<sup>41)</sup>は若年女性に好発する急性非ヘルペス脳炎(acute juvenile female non-herpetic encephalitis; AJFNHE)として, 精神症状を主徴とした, 急性発症し, 重篤な経過で慢性経過を辿るが最終的には経過のよびまん性全脳炎の一群の存在を報告している。痙攣重積やてんかん関連で類似の画像所見や髄液細胞増加を示す症例が散見され, 論議を呼んでいる<sup>42)</sup>。亜急性や慢性の非定型例もみられる<sup>43)</sup>。

#### まとめ

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎のオーバービューを試みた。海馬・扁桃体などに局限した辺縁系脳炎・脳症が臨床レベルで診断・治療が可能となった意義が大きく, 病態・病因別の解析が進んでいる。名称は病因別に切り替わりつつあり, ウイルス関連辺縁系脳炎, 傍腫瘍性辺縁系脳炎, 自己免疫疾患性辺縁系脳炎, Glu R抗体関連, VGKC抗体関連, てんかん関連, 非ヘルペス性急性脳炎などの名称が用いられている。鑑別には, HSV, HHV-6などのヘルペスウイルス群を含む各種ウイルスPCR・抗体検査, 腫瘍マーカー, SS抗体, 甲状腺ペルオキシダーゼ(TPO)抗体など自己免疫疾患, Glu R抗体, VGKC抗体などの検索がポイントになる。

#### 文 献

- 1) 楠原智彦, 庄司紘史, 加地正英, ほか: 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の存在について. 臨床神経 34 : 1083-1088, 1994.
- 2) Kaji M, Kusuhara T, Ayabe M, et al : Survey of herpes simplex virus infections of the central nervous system, including acute disseminated encephalomyelitis, in the Kyushu and Okinawa regions of Japan. Mult Scler 2 : 83-87, 1996.
- 3) 庄司紘史, 東公一, 西坂慎也, ほか: 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎. Annual Review 2002 P119-123, 2002
- 4) 庄司紘史, 綾部光芳, 酒井宏一郎: 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎. 神経進歩 48 : 821-826, 2004.

- 5) Asaoka K, Shoji H, Nishizaka S, et al : Non-herpetic acute limbic encephalitis : cerebrospinal fluid cytokines and resonance imaging findings. *Intern Med* 43 : 42-48, 2004.
- 6) 高橋輝行、亀井聡、三木健司、ほか : 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎(NHALE)の自検2例における髄液中サイトカインの検討. *臨床神経* 43 : 162-169, 2003
- 7) 「神経内科」特集 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎をめぐる最近の話題—そのI 59 : 1-56, 2003.
- 8) 「神経内科」特集 そのII 症例集 59 : 112-194, 2003.
- 9) 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* 35 : 429-431, 2003.
- 10) 野中道夫、有吉直充、庄内孝春、ほか : 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎急性期にみとめられたCT perfusion画像の異常所見. *臨床神経* 44 : 537-540, 2004.
- 11) Mochizuki Y, Mizutani T, Isozaki E, et al : Acute limbic encephalitis : A new entity? *Neurosci Lett* 394 : 5-8, 2006.
- 12) 宗像紳、南雲清美、正岡直樹、ほか : 脳炎治癒後に卵巣奇形腫が発見された非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の1例. *神経内科* 59 : 112-116, 2004.
- 13) 井出俊光、飯塚高浩、鈴木則宏 : 自己免疫疾患を背景にもつ辺縁系脳炎. *神経内科* 59 : 31-37, 2003.
- 14) 渡辺春江、反頭裕一郎、長坂高村、ほか : 妊娠中に発症した非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の1例. *神経内科* 59 : 117-120, 2003.
- 15) Bien CG, Schulze-Bonhage A, Deckert M, et al : Limbic encephalitis not associated with neoplasm as a cause of temporal lobe epilepsy. *Neurology* 55 : 1823-1828, 2000
- 16) 橋本由紀子、福島和子、田野しのぶ、他 : 側頭葉てんかんを呈した非ヘルペス性急性辺縁系脳炎. *神経内科* 58 : 55-59, 2003
- 17) 塩見正司、石川順一、戸川正生、ほか : 頻回のけいれんを伴う急性脳炎における辺縁系病変、血清・髄液ネオプテリン、抗Glu  $\epsilon$  2抗体の検討(会). *Neuroinfection* 9 : 105, 2004.
- 18) 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* 59 : 45-50, 2003.
- 19) 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* 10 : 44-46, 2005.
- 20) 林祐一、松山善次郎、高橋幸利、ほか : 抗グルタミン酸受容体抗体  $\delta$  2、 $\epsilon$  2をみとめた非ヘルペス性脳炎の1例. *臨床神経* 45 : 657-662, 2005.
- 21) Sharshar T, Auriant I, Dorandeu A, et al : Association of herpes simplex virus encephalitis and paraneoplastic encephalitis - a clinico-pathological study. *Ann Pathol* 20 : 249-252, 2000.
- 22) Hirai R, Ayabe M, Shoji H, et al : Herpes simplex encephalitis presenting with bilateral hippocampal lesions on magnetic resonance imaging, simultaneously complicated by small cell lung carcinoma. *Intern Med* 44 : 1006-1008, 2005.
- 23) Blumenthal DT, Salzman KL, Digre KB, et al : Early pathologic findings and long-term improvement in anti-Ma2-associated encephalitis. *Neurology* 67 : 146-149, 2006.
- 24) 鹿間幸弘、栗田啓司、加藤丈夫、ほか : MRIで両側海馬に高信号域を呈した単純ヘルペス脳炎. *神経内科* 33 : 317-318, 1990.
- 25) Tattevin P, Schortgen F, de Broucker T, et al : Varicella-zoster virus limbic encephalitis in an immunocompromised patient. *Scand J Infect Dis* 33 : 786-788, 2001
- 26) Liow K, Spanaki MV, Boyer RS, et al : Bilateral hippocampal encephalitis caused by enteroviral infection. *Pediatr Neurol* 21 : 836-838, 1999.
- 27) 法化図陽一、橋口良也、佐竹真理恵、ほか : エンテロウイルスの感染が考えられた再発性辺縁系脳炎の1例. *臨床神経* 44 : 165-170, 2004.
- 28) 甲平一郎、庄盛敏廉、黒田重利、ほか : MRIで両側の扁桃核と海馬に局限した異常が描出された脳炎の1例. *脳神経* 44 : 649-653, 1992.
- 29) 庄司紘史、浅岡京子、山本寛子、ほか : 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎. *神経内科* 59 : 9-13, 2003.
- 30) Yoshikawa T, Suga S, Asano Y, et al : Human herpesvirus-6 infection in bone marrow transplantation. *Blood* 78 : 1381-1384, 1991.
- 31) Wainwright MS, Martin PL, Morse RP, et al : Human herpesvirus 6 limbic encephalitis after stem cell transplantation. *Ann Neurol* 50 : 612-619, 2001.
- 32) Fujino Y, Nakajima M, Inoue H, et al : Human herpesvirus 6 encephalitis associated with hypersensitivity syndrome. *Ann Neurol* 52 : 771-4, 2002.
- 33) Yoritaka, Ohta K, Akiyama H, et al : Limbic encephalitis probably due to human herpesvirus 6 after stem cell transplantation : a report of 3 cases. *Neuroinfection* 10 : 88-93, 2005.
- 34) 力丸満恵、村上龍文、荻原宏毅、ほか : Human



- herpesvirus-6 DNA陽性のdrug induced hypersensitivity syndromeが経過中にみられた非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の1例. *Neuroinfection* 10 : 69-73, 2005.
- 35) 伊東貴雄、大石知端子、千葉厚郎、ほか：フェノバルビタールによるdrug-induced hypersensitivity syndromeに続発した辺縁系脳炎の1例. *臨床神経* 45 : 495-501, 2005.
- 36) 高橋幸利、松田一巳、西村成子、ほか：Rasmussen脳炎と抗神経抗体. *神経内科* 59 : 38-44, 2003.
- 37) Takahashi Y : Infections as causative factors of epilepsy. *Future Neurol* 1 : 291-302, 2006.
- 38) Buckley C, Oger J, Clover L, et al : Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann Neurol* 50 : 73-78, 2001.
- 39) Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al : Potassium channel antibody-associated encephalopathy : a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalopathy. *Brain* 127 : 701-712, 2004.
- 40) 佐藤慶史郎、藤井明弘、米田誠、ほか：辺縁系脳炎8症例の臨床的検討 (会). *Neuroinfection* 11 : 26, 2006.
- 41) 亀井聡：若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎. *神経進歩* 48 : 827-836, 2004.
- 42) 三隅洋平、平野照之、松本典子、ほか：痙攣発作で発症し側頭葉内側面に限局した痙攣後脳浮腫を呈した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* 46 : 214-217, 2006.
- 43) 浅岡京子、庄司紘史、本岡大道、ほか：非ヘルペス性急性辺縁系脳炎と類縁疾患の2例. *神経内科* 59 : 145-148, 2003

## 単純ヘルペス脳炎と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎



庄司 紘史

国際医療福祉大学福岡リハビリテーション学部

1990年、単純ヘルペス脳炎(ヘルペス脳炎)の九州・沖縄地区の調査を開始したが、その過程で非ヘルペス性急性辺縁系脳炎(non-herpetic acute limbic encephalitis: ALE)が見出された。Herpes simplex virus (HSV)への polymerase chain reaction (PCR)、HSV 抗体が陰性で、magnetic resonance imaging (MRI) 上側頭葉内側-海馬・扁桃体にほぼ限局した病変を特徴とした。現在では病因は多彩とされ、1症候群としてとらえられ、病因別の名称に切り替わりつつある<sup>1)</sup>。あらたな EFA6A 自己抗体などの関与、脳炎よりも脳症型の増加傾向がみられる。本稿では、2~3の関連した話題を提供したい。

#### ⅢⅢ ヘルペス脳炎とALE、傍腫瘍性辺縁系脳炎(PLE)はオーバーラップする

著者らは、両側海馬にMRIで限局した高信号病変を認めたヘルペス脳炎例で、その後肺小細胞癌の合併が判明し、ヘルペス脳炎、ALE、PLEの関連性を示す症例と考えられる症例を報告した。ヘルペス脳炎の診断は髄液HSV PCR陽性で診断され、髄液IL-6軽度増加、IFN- $\gamma$ 正常、抗神経抗体が検出された症例である。一方、胸腺癌摘出後に発症した57歳男性で、MRIで辺縁系を含む広範な両側性異常信号病変を認め、PLEDs(+), 本例では髄液HSV PCR陰性、HSV EIA IgG値高値を示し、血清HSV IgM抗体の変動を認めた。発症約10カ月後の血清において抗GluR $\epsilon$ 2 IgGおよびIgM抗体が陽性を示し、重篤な後遺症が残存した。

Sharsharら<sup>2)</sup>はヘルペス脳炎とPLEとの関連を示唆する具体的な症例として抗Hu抗体陽性のヘルペス脳炎の剖検例を記載し、HSVと抗神経抗体の関連を言及している。Blumentahlら<sup>3)</sup>は、異なる機序とされるが、ヘルペス脳炎とMa2関連のPLEを報告している。高齢者の担癌患者での同様な症例は増加する可能性があり、追加症例が期待される。

#### ⅢⅢ ヘルペス脳炎などにおける抗グルタミン酸受容体(GluR)抗体

ヘルペス脳炎( $n=11$ )の血清12検体では抗GluR $\epsilon$ 2

IgG抗体3例(3検体)、抗GluR $\epsilon$ 2 IgM抗体5例(6検体)、抗GluR $\delta$ 2 IgG抗体3例(5検体)、抗GluR $\delta$ 2 IgM抗体6例(8検体)でそれぞれ陽性であった。ヘルペス脳炎において、いずれかの抗GluR抗体が陽性であったのは9/11例、しかし抗体が陽性であったのは8病日以降であった。ヘルペス脳炎における抗GluR抗体の出現頻度は高いが、超急性期には検出しがたいことから、二次的に病態に関与する可能性が示唆される<sup>4)</sup>。抗GluR抗体は、Rasmussen脳炎、各種辺縁系脳炎・脳症、ADEM、PLEなどで広く陽性を示す点で病原性への追及が必要である。

ウイルス関連で限局した辺縁系脳炎はHSV、VZV、EBV、エンテロウイルスなどの報告がみられる。HSVでは一部抗体保有者(キャリア)での報告が散見される。近年、human herpesvirus (HHV)-6による辺縁系脳炎・脳症の報告が増加している。軽度の細胞増加を伴う脳炎型が多いが、PLEなどでは脳症型が少なくない。周辺疾患には若年女性に好発する急性非ヘルペス脳炎(acute juvenile female non-herpetic encephalitis: AJFNHE)の存在を報告している(亀井ら<sup>5)</sup>)。痙攣重積やてんかん関連で類似の画像所見や髄液細胞増加を示す症例が散見される。

- 1) 庄司紘史: *Neuroinfection*, 12: 28-32, 2007.
- 2) Sharshar, T. et al.: Association of herpes simplex virus encephalitis and paraneoplastic encephalitis—a clinico-pathological study. *Ann. Pathol.*, 20: 249-252, 2000.
- 3) Blumenthal, D. T. et al.: Early pathologic findings and long-term improvement in anti-Ma2-associated encephalitis. *Neurology*, 67: 146-149, 2006.
- 4) 庄司紘史: 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18年度総括・分担報告書, 厚生労働省, 2007, pp.62-65.
- 5) 亀井 聡: 若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎. *神経進歩*, 48: 827-836, 2004.

原 著

## 血清と髄液中の抗グルタミン酸受容体 $\epsilon 2$ 抗体が陽性で 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎様の症状を呈した 橋本脳症の 1 例

新堂 晃大<sup>1)</sup> 伊井裕一郎<sup>1)</sup> 佐々木良元<sup>1)</sup>  
高橋 幸利<sup>2)</sup> 米田 誠<sup>3)</sup> 葛原 茂樹<sup>1)</sup>

**要旨：**症例は 37 歳女性である。頭痛と発熱で急性に発症し、記憶障害と痙攣発作、項部硬直、前向き・逆向性健忘が出現した。髄液検査でリンパ球優位の細胞数増加、頭部 MRI FLAIR 画像で両側側頭葉内側の腫脹と高信号をみとめた。単純ヘルペスウイルス DNA は検出されなかったため、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHAE) と暫定診断した。しかし、血清学的に橋本病の診断基準を満たし、血清抗 N 末端  $\alpha$ -エノラーゼ抗体も陽性であったので、橋本脳症と診断した。さらに、急性期の血清と髄液中に抗グルタミン酸受容体 (GluR)  $\epsilon 2$  抗体が出現していた。橋本病や様々な自己抗体が関与して起こる脳症には NHAE の病像を示すものがある。

(臨床神経, 47 : 629—634, 2007)

**Key words :** 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎, 橋本脳症, 抗グルタミン酸受容体抗体, 抗 $\alpha$ -enolase抗体, 自己免疫性脳炎

### はじめに

橋本脳症とは、抗甲状腺抗体陽性患者に出現する多彩な神経症状を包括する病態である。急性ないし亜急性に意識障害、小脳失調、痙攣発作、ミオクローヌスや振戦、脳卒中様発作などが出現する<sup>1)</sup>。このため原因不明のステロイド反応性脳症や非ヘルペス性辺縁系脳炎と診断されている例が少なくないとの可能性が指摘されている<sup>2)</sup>。抗甲状腺抗体陽性は橋本病の存在を示唆するが、日本人女性の陽性率は 10~25% である<sup>3)</sup>。同抗体の測定に頼っては、橋本脳症の血清診断は困難である。近年、 $\alpha$ -enolase の N 末端部位に対する疾患特異的な自己抗体、血清抗 N 末端  $\alpha$ -エノラーゼ (NH<sub>2</sub>-terminal of  $\alpha$ -enolase ; NAE) 抗体が橋本脳症患者血清中に高頻度で出現することが報告され<sup>4)</sup>、本症の血清診断に利用されるようになった。

一方、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (non-herpetic acute limbic encephalitis : NHAE) は急性発症の意識障害や神経症状を呈し、画像上で海馬や扁桃核を中心とする大脳辺縁系に病変をみとめ、ウイルス学的検索では herpes simplex virus (HSV) 感染をみとめない病態である<sup>5)</sup>。病態、原因は同定されていないが、種々のウイルス感染、腫瘍、膠原病などを引き金とした免疫学的機序が推定されている<sup>6)</sup>。近年、病態・病因に関連した自己抗体として抗グルタミン酸受容体 (GluR) 抗

体の関与が注目されている<sup>7,8)</sup>。これまでに、臨床的には辺縁系脳炎に合致する所見を呈した橋本脳症は報告されている<sup>9,10)</sup>が、GluR 抗体出現の有無については触れられていない。

今回、NHAE 様症状で発症し、甲状腺機能低下症、抗 TPO 抗体、抗サイログロブリン抗体、血清 NAE 抗体が陽性で橋本脳症と診断した 1 例において、血清および髄液中の GluR 抗体陽性であった。本例における辺縁系脳炎症状の発生機序に関する考察を加えて報告する。

### 症 例

患者：37 歳、女性。

主訴：頭痛、痙攣発作、記憶障害。

既往歴：10 歳時から気管支喘息があったが、今は症状なし。20 歳代からメニエール病があり、近医で内服治療を受け症状は安定している。

甲状腺疾患に気付かれたことはなし。痙攣の既往なし。

家族歴：長男に気管支喘息、アトピー性皮膚炎あり。

現病歴：2006 年 1 月下旬より悪寒を訴えていた。2 日後に 40℃ 前後の発熱、頭痛が出現し、近医で肺炎のうたがいで内服薬 (モキシフロキサシン) を処方された。徐々に解熱傾向にあったが 38.5℃ 前後の発熱は持続していた。2 月某日より物の置き場所、電話の相手、昨夜の夕食に何を作ったかなどを憶

<sup>1)</sup>三重大学 神経内科 (〒514-8507 三重県津市江戸橋 2 丁目 174 番地)

<sup>2)</sup>国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター

<sup>3)</sup>福井大学 第二内科

(受付日：2007 年 6 月 18 日)

Table 1 Laboratory data on admission

|                     |                                                |                              |                 |                   |                 |
|---------------------|------------------------------------------------|------------------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| Blood cell count    |                                                | Hormonal analysis            |                 | CSF               |                 |
| WBC                 | 4,900 /mm <sup>3</sup>                         | TSH                          | 1.32 $\mu$ U/ml | Appearance        | Slightly cloudy |
| RBC                 | 371 $\times$ 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>  | free T <sub>3</sub>          | 1.7 pg/ml       | Cells total count | 37 / $\mu$ l    |
| Hb                  | 12.0 g/dl                                      | free T <sub>4</sub>          | 1.04 ng/ml      | PMNs              | 1 / $\mu$ l     |
| Hct                 | 35.00 %                                        | TSH receptor Ab              | negative        | Lymphocytes       | 36 / $\mu$ l    |
| Plt                 | 24.3 $\times$ 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> | Anti-thyroglobulin Ab (0-57) | 177.3 IU/ml     | Total protein     | n.e.            |
| ESR                 | 24 mm/hr                                       | Anti-microsomal Ab (0-99)    | 400 $\times$    | Glucose           | 57 mg/dl        |
| Tumor marker        |                                                | Serology                     |                 | PCR of HSV-DNA    | negative        |
| CEA ( $\leq$ 2.5)   | 1.1 ng/ml                                      | Antinuclear Ab ( $\leq$ 40)  | 80 $\times$     |                   |                 |
| CA19-9 ( $\leq$ 37) | 23.9 U/ml                                      | Anti-ds-DNA Ab               | negative        |                   |                 |
| AFP ( $\leq$ 10)    | 2 ng/ml                                        | Anti-ss-DNA Ab               | negative        |                   |                 |
| Blood Chemistry     |                                                | Anti-SS-A Ab                 | negative        |                   |                 |
| T-bil               | 0.8 mg/dl                                      | Anti-SS-B Ab                 | negative        |                   |                 |
| AST                 | 37 IU/l                                        | Anti-Sm Ab                   | negative        |                   |                 |
| ALT                 | 90 IU/l                                        | Anti-RNP Ab                  | negative        |                   |                 |
| LDH                 | 200 IU/l                                       | MPO-ANCA                     | negative        |                   |                 |
| Amylase             | 68 IU/l                                        | PR3-ANCA                     | negative        |                   |                 |
| CRP ( $<$ 0.3)      | 0.5 mg/dl                                      | Anti-Hu Ab                   | negative        |                   |                 |

Ab = antibody, n.e. = not examined

えておらず、記憶が曖昧になった(第1病日)。3日後に全身痙攣発作をおこし、某病院へ緊急入院した(第4病日)。髄液細胞数の増加(細胞数 37 個/ $\mu$ l リンパ球:好中球=36:1, 糖 57mg/dl, 同時血糖 117mg/dl, 圧と蛋白は未測定)をみとめ、脳炎うたがいで翌日よりアシクロビルとフェニトインの投与を開始され、第6病日に当科に転院した。

入院時一般身体所見:身長 157cm, 体重 52kg, 体温 36.9 $^{\circ}$ C (前医で解熱後)で、血圧、脈拍とも正常であった。結膜に貧血、黄疸なく表在リンパ節や甲状腺腫も触知しなかった。胸腹部所見、皮膚にも異常所見はなかった。

神経学的所見:意識はやや混濁し、Japan Coma Scale で I-2, 日付や季節、場所が答えられず見当識障害があった。前向性と逆行性に記憶が障害されていた。髄膜刺激徴候としては軽度項部硬直をみとめたが Kernig sign はなかった。瞳孔は両側 3mm 正円同大で、対光反射は正常、眼球運動障害はなくその他の脳神経に異常はなかった。腱反射は四肢で亢進し、両側足クローズスをみとめた。Babinski 徴候は左右差なく両側陽性であった。四肢と体幹の運動系と感覚系は正常で、歩行は軽度のふらつきはあるが可能だった。小脳失調と自律神経障害はみとめなかった。

検査所見:胸部レントゲン、心電図は正常であった。

血液検査では白血球 4,900/ $\mu$ l と正常であったが、CRP 0.5 mg/dl, 赤沈 24mm/1hr と軽度上昇していた。血糖、血清脂質正常。AST 37IU/l, ALT 90IU/l と軽度の肝機能異常をみとめた以外は、生化学検査は正常範囲内であった。甲状腺機能は free T<sub>3</sub> が 1.7pg/ml (正常 1.90~3.80) で軽度低下していたが、free T<sub>4</sub> と TSH は正常であった。甲状腺関連の自己抗体は抗 TPO 抗体 61.2IU/ml (正常 0~11.0), マイクロゾームテスト 400 倍(正常 0~99 倍), 抗サイログロブリン抗体 177.3IU/

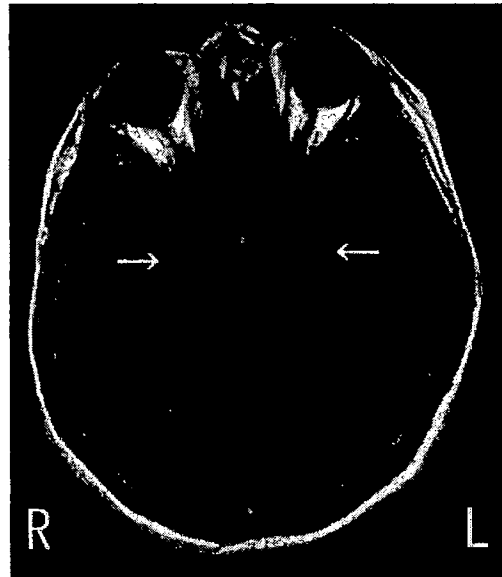


Fig. 1 Axial brain FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) MRI (TR 8,000/TE 130) on the 6th day demonstrates high intensity areas in the mesial temporal lobe bilaterally (arrows).

ml (正常 0~57.0) と陽性で、TSH レセプター抗体は陰性であった。抗核抗体は 80 倍と弱陽性で、抗 DNA 抗体、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体、抗 RNP 抗体、抗 Sm 抗体、抗カルジオリピン抗体、MPO-ANCA, PR3-ANCA, 抗 Hu 抗体はすべて陰性であった (Table 1)。前医で検査した髄液 HSV-DNA は陰性で、血清、髄液の HSV 抗体価には有意な変動をみとめ