

**Table** The clinical features of patients with non-herpetic acute limbic encephalitis with autoantibodies for ionotropic glutamate receptor  $\epsilon 2$  and  $\delta 2$ .

author(year)	Nemoto et al(2004)			Kamei(2004)	Hayashi et al(2005)	Our case
	case1	case2	case3	7cases		
age/sex	26 y.o./female	49y.o./male	22y.o./female	18~37 y.o./all female	45y.o./female	32y.o./male
clinical symptoms	headache, halcination abnormal behavior	headache, fever	halucination	psychiatric symptom	fever	fever
status epilepticus	+	+	nm	+	+	+
MRI	mild high intensity in mesial temporal lobe	mild swelling of mesial temporal lobe	nm	normal	high intensity in mesial temporal lobe	mild high intensity in mesial temporal lobe
Steroid	nm	nm	nm	2 of 11 patients	done	done
prognosis (memory disorder)	nm	nm	nm	memory disorder	memory disorder disorientation	good
抗 Glu-R 抗体( $\epsilon 2$ ) ( $\delta 2$ )	positive	positive	positive	positive in 6 patients positive in 5 patients	positive positive	positive positive

〔Abbreviation〕 nm: not mentioned, y.o.: years old

があることを報告している。その理由として、natural autoantibody<sup>11)</sup>と呼ばれる潜在的に存在する自己抗体産生クローンが、中枢神経系障害で末梢に流出した GluR 抗原で感作され、血清中で抗体産生を続けている可能性が考えられる。また、高橋ら<sup>10)</sup>は、血清中の抗体の陽性が持続しても、予後との関連はないと報告しており、その所見は、natural autoantibody は有害でないという見解に合致すると考えられる<sup>11)</sup>。

本例は、急性期の早期からのステロイドパルスと2週間にわたる大量ステロイド投与が奏効し、後遺症としてしばしば問題になる健忘症状も短期間で回復し、その後の経過も良好であった。非ヘルペス脳炎例でのステロイドパルス療法(1g/日, 3日間)の有用性に関しては、山本が検討しており、5例中4例で有効、1例で有効の可能性ありと報告している<sup>12)</sup>。しかしながら、彼らの症例では抗 GluR 抗体の有無の記載はなく、また、記憶力障害の程度やその回復程度についても記載がない。抗 GluR 抗体が陽性例では (Table)、林ら<sup>3)</sup>は、意識障害が出現して1週間以上を経てから、ステロイドパルス療法を施行した結果、意識障害と痙攣重積は改善した症例を報告している。しかし、ステロイドパルス療法に続いて数日しかステロイドを使用していないためか、しばらくして痙攣が再び重積した。

林らの症例では、2回目のステロイドパルス療法も有効であったが、記憶障害が遷延化している。亀井<sup>4)</sup>も、従来のパルス療法を含むステロイド療法では明らかな効果が判明せず、遷延経過を呈していることを指摘している。上述したように、非ヘルペス性辺縁系脳炎の中には、抗

GluR 抗体をはじめとした AMED-ARLE が含まれることが明らかになったが、AMED-ARLE の治療法はまだ確立していない<sup>13)</sup>。自己抗体が介在するという免疫学的病態機序をふまえると、ステロイドの大量投与は、早期から望まれ、その重篤度や遷延経過に従い、パルス療法だけにとどまらず、大量を継続投与するという選択も必要と考える。また、免疫グロブリン (IVIG) 療法や血漿交換療法の併用も検討も必要と思われるが、まず、費用の点を考慮すると、ステロイド大量持続投与が実際の医療現場では施行しやすいと思われることから、今後の検討が望まれる。

近年、非ヘルペス性辺縁系脳炎の自己抗体として、抗 VGKC 抗体の関与も報告されている<sup>14,15)</sup>が、本例は血清抗 VGKC 抗体は陰性であった。これらの例は、亜急性の経過で、本例とは異なった経過をとっており、また、抗 GluR 抗体の有無についての記載はない。一方、抗 GluR 抗体陽性であった非ヘルペス性辺縁系脳炎の既報告例では、抗 VGKC 抗体の有無に関する記載はない。抗 GluR 抗体陽性例と抗 VGKC 抗体陽性例との合併や相互の関連については、今後の症例の蓄積がまたれる。

#### 謝辞

抗 VGKC 抗体を測定していただきました鹿児島大学神経内科 有村公良先生に深謝いたします。

#### 文献

- 1) 楠原智彦, 庄司紘史, 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 34:

- 1083-1088, 1994
- 2) Takahashi Y, Mori H, Mishima M, Watanabe M, Kondo N, et al: Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partial continua. *Neurology* 61: 891-896, 2003
  - 3) 林 祐一, 松山善次郎, 高橋幸利, 脇田賢治, 犬塚 貫, 他: 抗グルタミン酸受容体  $\epsilon 2$ ,  $\delta 2$  抗体をみとめた非ヘルペス性脳炎の1例. *臨床神経* 45: 657-662, 2005
  - 4) 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; AJF-NHE). *神経進歩* 48: 827-836, 2004
  - 5) 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
  - 6) Takahashi Y: Infections as causative factors of epilepsy. *Future Neurology* 1: 291-302, 2006
  - 7) 高橋幸利, 溝口功一, 小尾智一, 山崎公也, 金 哲石, 他: 遺伝性脊髄小脳変性症におけるグルタミン酸受容体自己抗体. 脊髄小脳変性症におけるグルタミン酸受容体  $\delta 2$  に対する自己免疫の研究. 平成16年度~17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, 2006, pp33-40
  - 8) 根本英明, 田丸ひろみ, 木村暁夫, 高橋幸利, 湯浅龍彦: 抗 Glutamate Re $\epsilon 2$  抗体を認めた非ヘルペス性急性可逆性辺縁系脳炎の3例. *臨床神経* 44: 1124, 2004
  - 9) 高橋幸利, 西村成子, 坂口直美, 森 寿, 近藤直実, 他: 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* 11: 78, 2003
  - 10) 高橋幸利, 高木佐知子, 西村成子, 角替央野: てんかんと抗 NMDA 抗体. *Clin Neurosci* 24: 219-221, 2006
  - 11) 山本一彦: キーワードで理解する免疫学イラストマップ. 羊土社, 東京, 2004, pp216
  - 12) 山本剛司: 非ヘルペス性辺縁系脳炎と考えられた5例—ステロイドの有用性について—. *神経内科* 59: 137-144, 2003
  - 13) 湯浅龍彦, 根本英明: 非ヘルペス性辺縁系脳炎—自己抗体が介在する急性可逆性辺縁系脳炎について—. *Clin Neurosci* 23: 75-78, 2005
  - 14) Thieben MJ, Lennon VA, Boeve BF, Lennon VA, Vernino S: Potentially reversible autoimmune limbic encephalitis with neuronal potassium channel antibody. *Neurology* 62: 1177-1182, 2004
  - 15) Vincent A, Buckley C, Schott JM, Baker I, Palace J: Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 127: 701-712, 2004

## 神経救急・集中治療 ハンドブック

Critical Care Neurology

監修  
篠原幸人  
編集  
永山正雄  
濱田潤一

Handbook of Neurological Emergency & Intensive Care

神経内科医・脳外科医・救急医はもとより、  
すべての臨床医のために  
本邦初! 待望の神経救急テキスト

◆4色刷り ◆A5判 ◆2006年5月発行 2,980円  
◆ISBN 978-4-260-00132-8  
◆送料別 ※送料は別表参照 ※送料は別表参照 ※送料は別表参照

医学書院

## 本邦初! 待望の神経救急テキスト

# 神経救急・集中治療 ハンドブック

Critical Care Neurology

監修 篠原幸人 国家公務員共済組合連合会立川病院院長  
編集 永山正雄 横浜市立脳血管医療センター部長・神経内科  
濱田潤一 北里大学講師・神経内科

多くの研修医・臨床医が苦手とする神経救急症候・疾患診療のエッセンスを、それぞれ第一線の専門家が教える。頭痛や意識障害など、頻度・重要度の高い症候の定義/診察ポイント/診断の進め方/対応とコンサルト、また脳卒中を初めとした、主要な神経救急疾患の定義/症候と所見/鑑別/治療/合併症と管理まで、プラクティカルに解説。

● A5 頁496 2006年 定価5,775円(本体5,500円+税5%) [ISBN978-4-260-00132-8]



医学書院

〒113-8719 東京都文京区本郷5-24-3 <http://www.igaku-shoin.co.jp>  
【販売部】TEL 03-3817-5657 FAX 03-3815-7804 E-mail [sd@igaku-shoin.co.jp](mailto:sd@igaku-shoin.co.jp)  
振替 00170-9-96693 消費税率変更の場合、上記定価は税率の差額分変更になります。

# てんかんと抗 NMDA 受容体抗体

高橋 幸利 高木 佐知子 西村 成子 角替 央野

## はじめに

てんかんとグルタミン酸受容体(GluR)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始まった<sup>1)</sup>。Rasmussen症候群では、神経症状のない健常者に何らかの先行感染症(上気道炎・急性扁頭炎など)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血管周囲炎症細胞浸潤・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する<sup>2-5)</sup>。特徴的な臨床症状に加えて組織所見が確認された場合に、Rasmussen症候群と診断されているが、組織所見の裏づけがなく、小児の慢性進行性持続性部分てんかんとして診断されている症例が日本では多い。Rasmussen症候群は、てんかんの自己免疫機序を研究する上で重要なプロトタイプである。

## Rasmussen 症候群と抗 AMPA 受容体抗体

AMPA型のGluR3に対する抗体は、GluR3に結合して興奮性に作用し、補体非依存性の神経細胞死につながる<sup>6,7)</sup>、補体依存性の細胞障害を起こす<sup>8,9)</sup>が明らかとなっていて<sup>10)</sup>、Rasmussen症候群のてんかん・退行などの病態を説明し得るとされている。しかし抗GluR3抗体は、疾病対照やRasmussen脳炎以外のてんかん症例においてもかなり陽性となることが最近明らかになり<sup>1,11)</sup>、GluR3Bにより免疫した動物で、この抗体ができて、てんかん発作が全く起こらないこと<sup>7)</sup>などから、抗GluR3抗体のみではRasmussen症候群は発病しないと思われる<sup>4,12)</sup>。また、最近では我々が報告した抗GluR2抗体に加え、acetylcholine receptor alpha 7 subunit<sup>13)</sup>やmunc-18<sup>14)</sup>

に対する自己抗体もRasmussen症候群症例に見つかっている。これらの事実から、Rasmussen症候群の病態には複数の自己抗体が関与している可能性が出てきた。

## 抗 NMDA 受容体抗体の測定

NMDA型受容体のひとつであるGluR2に対する抗体の測定は、NIH3T3細胞中に遺伝子組み換えにて発現させたGluR2の全長蛋白を抗原として行っている<sup>12,15)</sup>。エピトープ解析はGluR2のN末(細胞外ドメイン)、C末(細胞内ドメイン)(3カ所)のペプチドをPEXシステム等で合成し、それらの合成ペプチドを抗原として同定した<sup>12,15)</sup>。これらの抗原をPAGE(polyacrylamido gel electrophoresis)後、ニトロセルロース膜に転写し、検体と反応させた後、2次抗体を用いて抗体の有無を判定した<sup>12)</sup>。

## Rasmussen 症候群と抗 NMDA 受容体抗体

Rasmussen症候群においては、抗GluR2抗体が約

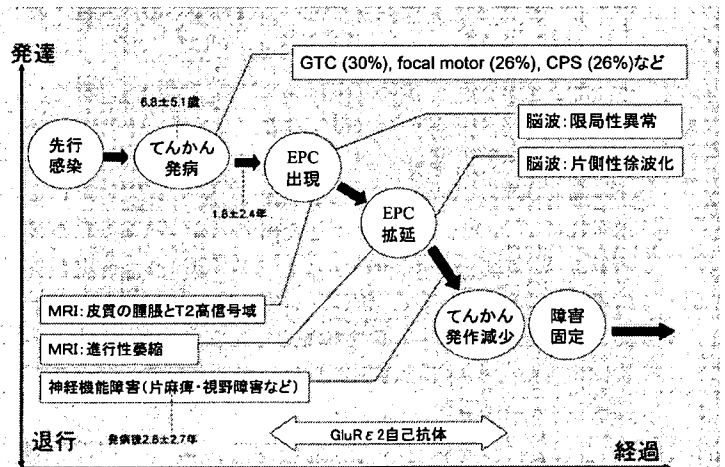


図1 Rasmussen 症候群・小児の慢性進行性持続性部分てんかんの臨床経過  
数字データは文献3より。

たかはし ゆきとし 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター/臨床研究部長

たかぎ さちこ 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター  
にしむら しげこ 同  
つのがえ ひきの 同

神経疾患における抗 GluR $\epsilon$  2 抗体陽性症例数とエピトープ

	抗 GluR $\epsilon$ 2 抗体 (IgG+IgM)		エピトープ(髄液)			
	血清	髄液	N	C1	C2	C3
Rasmussen 症候群	22/24	10/14	0/3	3/3	2/3	3/3
EPC 型	14/16	7/10	0/3	3/3	2/3	3/3
CPS 型	8/8	3/4				
非進行性 EPC	3/3	1/2	1/2	1/2	1/2	2/2
急性脳炎	89/118	66/112	6/14	14/14	3/14	12/14
全脳炎 (Whole spread)	39/51	22/45	2/10	10/10	3/10	8/10
限局性脳炎 (Localized)	50/67	44/67	4/4	4/4	0/4	4/4
インフルエンザ脳症	4/7	3/5				
West 症候群	0/17					
Lennox-Gastaut 症候群	0/10					
亜急性硬化性全脳炎	2/3	1/2	0/1	1/1	1/1	1/1
対照	3/45					

表中の数字の分子は陽性症例数、分母は測定症例数、空欄は未測定を示す。エピトープ(髄液)は髄液中に認められた抗 GluR $\epsilon$  2 抗体のエピトープ解析結果を示す。Rasmussen 症候群には、組織学的診断のされていない臨床的診断例(小児の慢性進行性持続性部分てんかんなど)も含む。EPC 型は、持続性的ミオクローヌ発作を示す症例、CPS 型は持続性的ミオクローヌ発作を示さず、CPS(複雑部分発作)のみの症例。

90%(血清)、70%(髄液)と高率に認められているが、EPC 型の 3 症例、CPS 型の 1 症例は髄液で陰性であった(表)。この 4 例は慢性期<sup>10)</sup>の髄液検体で測定しており、1 例はプレドニン治療中であった。よって、抗 GluR $\epsilon$  2 抗体は急性期主体に出現すると思われ、かつ免疫抑制治療の影響を受ける可能性がある。血清中の抗 GluR $\epsilon$  2 抗体のエピトープの広がり髄液中の抗体のエピトープより狭いことから、髄液中の抗体は血中から移行したというより、おそらく髄液内で作られたものと考えている<sup>12)</sup>。また、髄液内抗 GluR $\epsilon$  2 抗体のエピトープは細胞内ドメインである C 末が主体であり(表)、感染により末梢で出来た抗体が中枢神経系で GluR に病的に作用するとする Rasmussen 症候群の液性免疫仮説よりも、細胞性免疫の関与で神経細胞が破壊された後に、変性 GluR を抗原として抗体が作られ、その抗体がさらに生物学的作用を示し、病態を修飾していると推定している(図 2)。

抗 NMDA 受容体抗体の生理学的作用

抗 GluR $\epsilon$  2 抗体がどのような作用機序で Rasmussen 症候群の CNS 病態に関与しているのかを明らかにするために、我々はラット海馬スライス標本を用いて興奮性シナプ

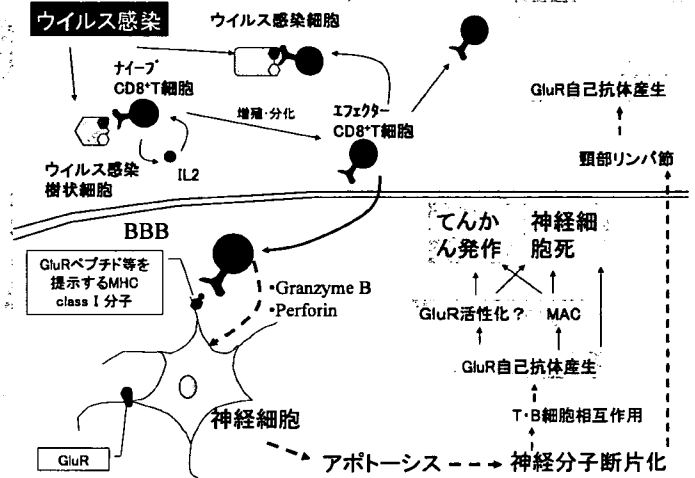


図 2 Rasmussen 症候群の病態仮説

末梢で感染等により活性化されたエフェクター-CD8<sup>+</sup>T 細胞が血液脳関門を通過し、CNS に入り、HLA class I・T 細胞レセプターにて規定された分子相同性により神経細胞等にアポトーシスを起こす。その結果、変性した GluR に対して CNS 内で抗 NMDA 抗体が作られ、その抗体がてんかん発作、さらなる細胞死等を引き起こすものと推定。

ス後電流(EPSC)への影響を検討した(図 3)。GluR $\epsilon$  2 の N 末側に対する抗体を、120 秒から 200 秒までパスに投与したが、NMDA 成分のみと考えられる EPSC の振幅に有意な変化は見られなかった(図 3 B)。また、GluR $\delta$  2 C 末側抗体、アフィニティカラムにて精製した Rasmussen 症候群患者の IgG 抗体を流したときも、この条件では振幅に有意な変化はなかった。更なる実験が必要ではあるが、現在までのところ抗 GluR 3 抗体とは異なり、抗 GluR $\epsilon$  2 抗体には明らかな NMDA 電流に対する電気生理学的作用を見出せていない。

急性脳炎と抗 NMDA 受容体抗体

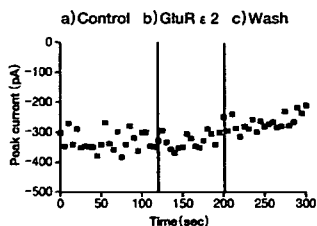
急性脳炎の発病初期の臨床症状から、限局性脳炎(Localized)と全脳炎(Whole spread)に分類した。限局性脳炎は、神経症状初発時に意識障害が軽度で、精神症状、幻覚、単発のけいれん発作などで発症する症例で、全脳炎は、神経症状初発直後より重度の意識障害が出現し、痙攣重積などに初期から陥ることが多い臨床型である。限局性脳炎は、若年成人に多く、経過中に約 1/3 の症例に痙攣重積が出現するが、後遺症としてのてんかん・知的障害・運動障害は少なく、予後は重篤ではない。血清中の抗 GluR $\epsilon$  2 抗体は

A. Methods

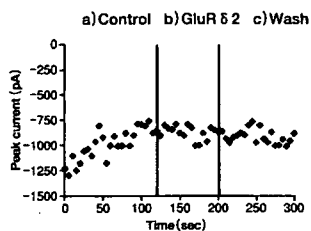
- ・ラット海馬スライス
- ・CA1錐体細胞-ホールセル記録
- ・膜電位: -70mV
- ・CA3放線状層-単発刺激
- ・抗体: パス投与
- ・人工脳脊髄液 (CNQX・Bicuculline・low Mg<sup>2+</sup>)



B. GluRε2-N末抗体 (ウサギ由来)



C. GluRδ2-C末抗体 (ウサギ由来)



D. 患者血清由来IgG抗体

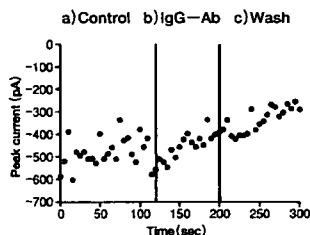


図3 ラット海馬スライスにおけるEPSCのNMDA電流

Aは測定条件を示す。BはGluRε2-N末抗体(ウサギ由来)投与前、パス投与中、wash out後のEPSCの連続記録を示す。CはGluRδ2-N末抗体の投与前・パス投与中、wash out後のEPSCの連続記録を示す。DはRasmussen症候群の患者血清由来IgG抗体の投与前・パス投与中、wash out後のEPSCの連続記録を示す。

約75%に見られるが、予後との関連は見られなかった(表)。髄液中の抗GluRε2抗体は急性期から回復期に出現する。全脳炎は、乳幼児に多く、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る。血清中の抗GluRε2抗体は約75%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。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, Fisher 直接確率)の出現と抗GluRε2抗体に有意な関連があり、運動障害とは関連が見られなかった。全脳炎での髄液抗GluRε2抗体の形成に関連する因子としては、入院治療開始後の痙攣重積が有意であった(p=0.023, Fisher 直接確率)。抗GluRε2抗体は、限局性脳炎では発病に、全脳炎では後遺障害に関与している可能性がある<sup>17)</sup>。

■ むすび

抗NMDA受容体抗体のひとつである抗GluRε2抗体は、明らかな生理学的作用を見出せていないが、Rasmussen症候群、急性脳炎などのてんかん発作・知的障害発症に関与している可能性がある。抗GluRε2抗体研究を基点とした自己免疫的視点からの検討が、これらの疾患の新たな治療法開発につながることを期待する。

文 献

- 1) Rogers SW, Andrews PI, Gahring LC, et al. Autoantibodies to glutamate receptor GluR 3 in Rasmussen's encephalitis. *Science*. 1994 ; 265 : 648-51.
- 2) Rasmussen T, Olszewski J, Lloyd-Smith D. Focal seizures due to chronic localized encephalitis. *Neurology*. 1958 ; 8 : 435-45.
- 3) Oguni H, Andermann F, Rasmussen TB. The natural history of the syndrome of chronic encephalitis and epilepsy: a study of the MNI series of forty eight cases. In: Andermann F, editor. *Chronic encephalitis and epilepsy: Rasmussen's syndrome*. Boston: Butterworth-Heinemann; 1991. p. 7-35.
- 4) 高橋幸利, 松田一己, 西村成子, 他. Rasmussen 脳炎と抗神経抗体. *神経内科*. 2003 ; 59 : 38-44.
- 5) 高橋幸利. 特集 脳炎, 脳症, 髄膜炎—中枢神経の感染・炎症・免疫, Rasmussen 症候群. *小児内科*. 2004 ; 36 : 1170-5.
- 6) Twyman RE, Gahring LC, Spiess J, et al. Glutamate receptor antibodies activate a subset of receptors and reveal an agonist binding site. *Neuron* 1995 ; 14 : 755-62.
- 7) Levite M, Hermelin A. Autoimmunity to the glutamate receptor in mice—a model for Rasmussen's encephalitis? *J Autoimmun*. 1999 ; 13 : 73-82.
- 8) He XP, Patel M, Whitney KD, et al. Glutamate receptor GluR 3 antibodies and death of cortical cells. *Neuron*. 1998 ; 20 : 153-63.
- 9) Whitney KD, McNamara JO. GluR 3 autoantibodies destroy neural cells in a complement-dependent manner modulated by complement regulatory proteins. *J Neurosci*. 2000 ; 20 : 7307-16.
- 10) Levite M, Hart IK. Immunotherapy for epilepsy. *Expert Rev. Neurotherapeutics*. 2002 ; 2 : 809-14.
- 11) Wiendl H, Bien CG, Bernasconi P, et al. GluR 3 antibodies: prevalence in focal epilepsy but no specificity for Rasmussen's encephalitis. *Neurology*. 2001 ; 57 : 1511-4.
- 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) Watson R, Lang B, Bermudez I, et al. Autoantibodies in Rasmussen's encephalitis. *J Neuroimmunol*. 2001 ; 118 : 148.
- 14) Yang R, Puranam RS, Butler LS, et al. Autoimmunity to munc-18 in Rasmussen's encephalitis. *Neuron*. 2000 ; 28 : 375-83.
- 15) 高橋幸利, 坂口直美, 近藤直実, 他. グルタミン酸受容体自己抗体による難治性てんかんの早期診断・治療. *てんかん治療研究振興財団研究年報*. 1999 ; 11 : 45-52.
- 16) Bien CG, Widman G, Urbach H, et al. The natural history of Rasmussen's encephalitis. *Brain*. 2002 ; 125 : 1751-9.
- 17) 高橋幸利. 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. 2005.

## グルタミン酸受容体自己抗体を有するラスムッセン脳炎及びその近縁疾患における自己反応性T細胞に関する研究

Auto-reactive T cells in patients with Rasmussen encephalitis or its related diseases harboring autoantibodies against GluRs

高橋 幸利<sup>1)</sup>, 西村 成子<sup>1)</sup>, 下村 次郎<sup>1)</sup>, 久保田 裕子<sup>1)</sup>,  
松田 一己<sup>1)</sup>, 福島 克之<sup>1)</sup>, 角 替 央 野<sup>1)</sup>, 大谷 英之<sup>1)</sup>,  
四家 達彦<sup>1)</sup>, 城間 直秀<sup>2)</sup>, 赤坂 紀幸<sup>3)</sup>, 杉山 延喜<sup>4)</sup>,  
池澤 誠<sup>5)</sup>, 西田 浩<sup>6)</sup>, 藤原 建樹<sup>7)</sup>

要旨：ラスムッセン症候群では、細胞性自己免疫が一次的な役割を果たしていると考えられている。今回著者は、16例のラスムッセン症候群患者の末梢血リンパ球について、GluR $\alpha$ 2・GluR $\beta$ 2を含む細胞ホモジネートを用いて、<sup>3</sup>H-thymidineの取り込みによる幼若化試験（LST）を行った。患者リンパ球では、対照に比べてGluR $\alpha$ 2刺激によるLSTが亢進していた。また、GluR $\beta$ 2刺激に比べてGluR $\alpha$ 2刺激でのLSTが亢進していた。末梢血リンパ球はGluR $\alpha$ 2に反応増殖するクローンを含んでいて、それらのリンパ球が活性化され脳内に侵入した後、本症の病態に関与している可能性がある。インフルエンザ感染による症例のリンパ球で、インフルエンザワクチン成分とGluR $\alpha$ 2に相乗的交差反応があることが証明され、ウイルスなどにより感作されたリンパ球が実際に、中枢神経系内でGluR $\alpha$ 2発現細胞を攻撃しうることを示唆された。

てんかん治療研究振興財団研究年報 2006;17:41-48

Key Words : Rasmussen syndrome, LST, cellular autoimmunity, GluR $\alpha$ 2, cross-reaction.

### はじめに

ラスムッセン脳炎の原因は、当初はウイルス直接感染と考えられ、様々な病原体検索や、抗ウイルス剤の投与も行なわれてきたが、

1994年にRogersらがAMPA型グルタミン酸受容体 (GluR) のうちのGluR3に対する自己抗体がラスムッセン脳炎患者血清中に存在することを報告して以来<sup>1)</sup>、自己免疫学的見地から

<sup>1)</sup> 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター, <sup>2)</sup> 琉球大学小児科, <sup>3)</sup> 国立病院機構西新潟中央病院小児科, <sup>4)</sup> 東海大学小児科, <sup>5)</sup> 熊本大学発達小児科, <sup>6)</sup> 県立岐阜病院神経内科, <sup>7)</sup> 岐阜大学医学部小児病態学. Yukitoshi Takahashi<sup>1, 7)</sup>, Shigeko Nishimura<sup>1)</sup>, Jiro Shimomura<sup>1)</sup>, Yuko Kubota<sup>1)</sup>, Kazumi Matsuda<sup>1)</sup>, Katsuyuki Fukushima<sup>1)</sup>, Naohide Shiroma<sup>2)</sup>, Noriyuki Akasaka<sup>3)</sup>, Nobuyoshi sugiyama<sup>4)</sup>, Makoto Ikezawa<sup>5)</sup>, Hiroshi Nishida<sup>6)</sup>, Tateki Fujiwara<sup>1)</sup>.

<sup>1)</sup> National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, 886 Urushiyama Aoi-ku Shizuoka 420-8688, Japan.

<sup>2)</sup> Faculty of Medicine, University of the Ryukyus 207 Uehara Nishihara, Okinawa

<sup>3)</sup> National Nishi-Niigata Central Hospital, 1-14-1 Masago, Niigata, 950-2085, Japan

<sup>4)</sup> Department of Pediatrics, Tokai University School of Medicine, Isehara, Kanagawa, 259-1193, Japan.

<sup>5)</sup> Department of Child Development, Kumamoto University School of Medicine, 1-1-1 Honjo, Kumamoto 860-8556, Japan.

<sup>6)</sup> Department of Neurology, Gifu Prefectural Gifu Hospital, 4-6-1 Noishiki, Gifu 500-8717, Japan.

<sup>7)</sup> Department of Pediatrics, Gifu University School of Medicine, Gifu 501-1194, Japan.

## 1. Direct viral infection hypothesis

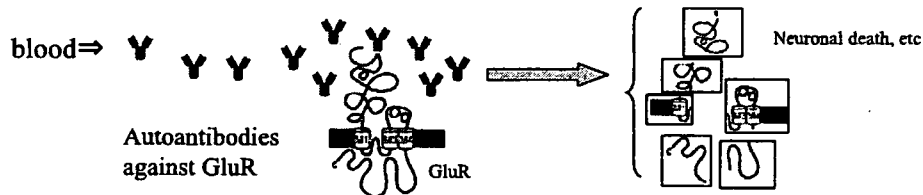
Tick-borne Encephalitis Virus, EBV, etc



Neuronal death, etc

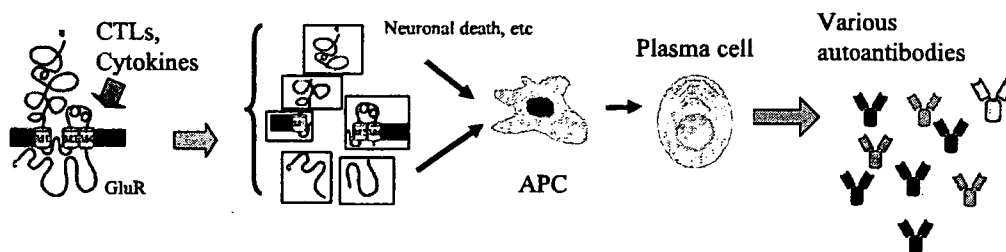
## 2. Humoral autoimmune hypothesis

Rogers SW, et al. Science 1994; 265: 648-651.



## 3. Cell-mediated autoimmune hypothesis

Bien CG, et al. Ann Neurol 2002; 51: 311-318.



**Fig.1** Hypotheses of autoimmune pathologies in Rasmussen syndrome

Direct viral infection hypothesis indicates that viral particles invade into brain and cause neuronal death etc. Humoral autoimmune hypothesis indicates that autoantibodies against neural molecules (GluR3, etc) take primary roles to develop Rasmussen syndrome. Cell-mediated autoimmune hypothesis indicates that CTLs and or cytokines from  $CD4^+$  T cells take the primary roles. EBV, Ebstein bar virus; GluR, glutamate receptor; APC, antigen presenting cells.

の研究が始まった (Fig.1)。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・興奮毒性による神経細胞死に繋がり得ること<sup>2)</sup>、補体依存性の細胞障害を起こしうること<sup>3)</sup>、補体を含むmembrane attack complex (MAC) が結合し細胞障害を来たすこと<sup>4, 5)</sup>、動物にGluR3Bで免疫すると髄膜肥厚や血管周囲細胞浸潤などの病的組織変化が起こることが報告されている<sup>2)</sup>。しかし抗GluR3自己抗体は、疾病対照やラスムッセン脳炎以外のてんかん症例においても陽性となることが最近明らかになり<sup>6, 7)</sup>、GluR3Bにより免疫した動物で、この自己抗体が血液脳関門を通過しやすくした環境下においても、てんかん発作が全く起こらないこと<sup>2)</sup> などから、抗GluR3自己抗

体のみでは脳炎の発病からその後の経過の説明がつかないと考えられるようになっている。

自己抗体はGluR3以外にも、我々が報告した抗GluR $\epsilon$ 2自己抗体<sup>8, 9)</sup>、acetylcholine receptor  $\alpha 7$  subunitやmunc-18に対する自己抗体もラスムッセン脳炎症例に見つかっている<sup>9)</sup>、GluR $\epsilon$ 2に対する自己抗体のエピトープは細胞内のC末有意であり、細胞性免疫による障害の後に自己抗体ができてくる可能性を我々は考えてきた<sup>9)</sup>。組織では細胞障害性T細胞が増殖浸潤していることが明らかとなり<sup>10)</sup>、自己抗体のみならず細胞性免疫の関与が重要視されている。

我々は、今までに報告のないGluR $\epsilon$ 2に特異的な細胞性免疫を評価する系を新たに確立

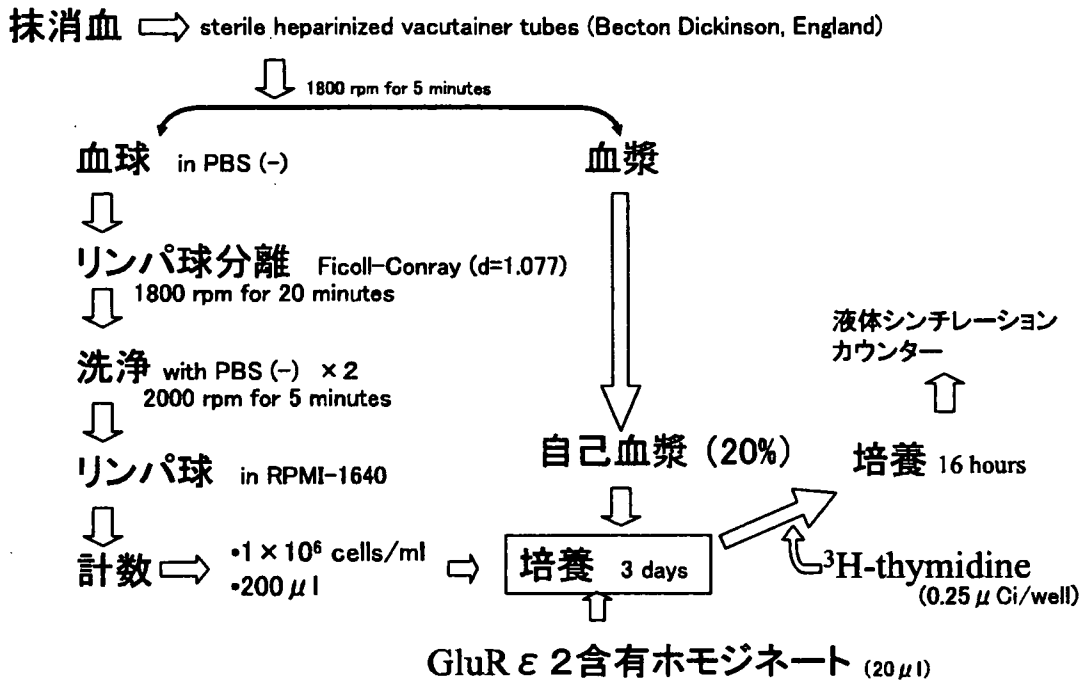


Fig.2 Procedure of lymphocyte stimulation test

し、患者リンパ球で検討したので報告する。

### 対象

ラスムッセン症候群16例（組織学的に診断されたラスムッセン脳炎, 7例；持続性ミオクロヌス (EPC) を呈し、退行を示す臨床的ラスムッセン症候群, 9例）の患者を対象とした。健康成人7例を対照とした。

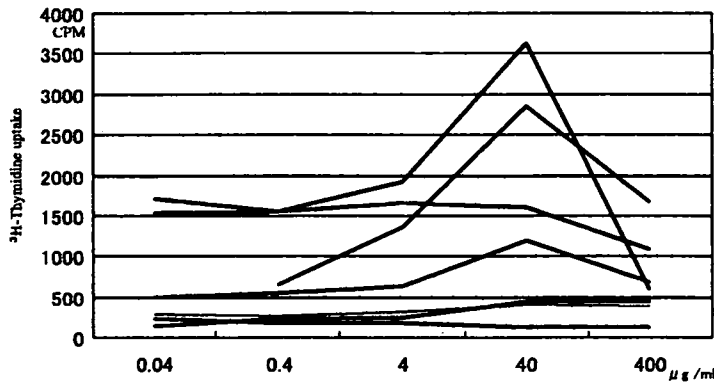
### 方法

GluR抗原発現細胞の樹立<sup>8,9)</sup>: NIH3T3細胞に reverse tetracycline-controlled transactivator (rtTA) を発現する遺伝子をエレクトロポレーションにより導入した後、G418を用いて stable transformant cell を選択し、最も効率よく rtTA を発現するクローン (A1) を  $\beta$ -galactosidase レポーター遺伝子を用いて決定した。次に、A1 に NMDA 型 GluR $\epsilon$ 2 の cDNA と テトラサイクリンオペレーターなどから構築したベクター (p $\epsilon$ 2) をエレクトロポレーションにより導入し、ピューロマイシンを用いて選択した後に、遺伝子導入株を PCR 法によ

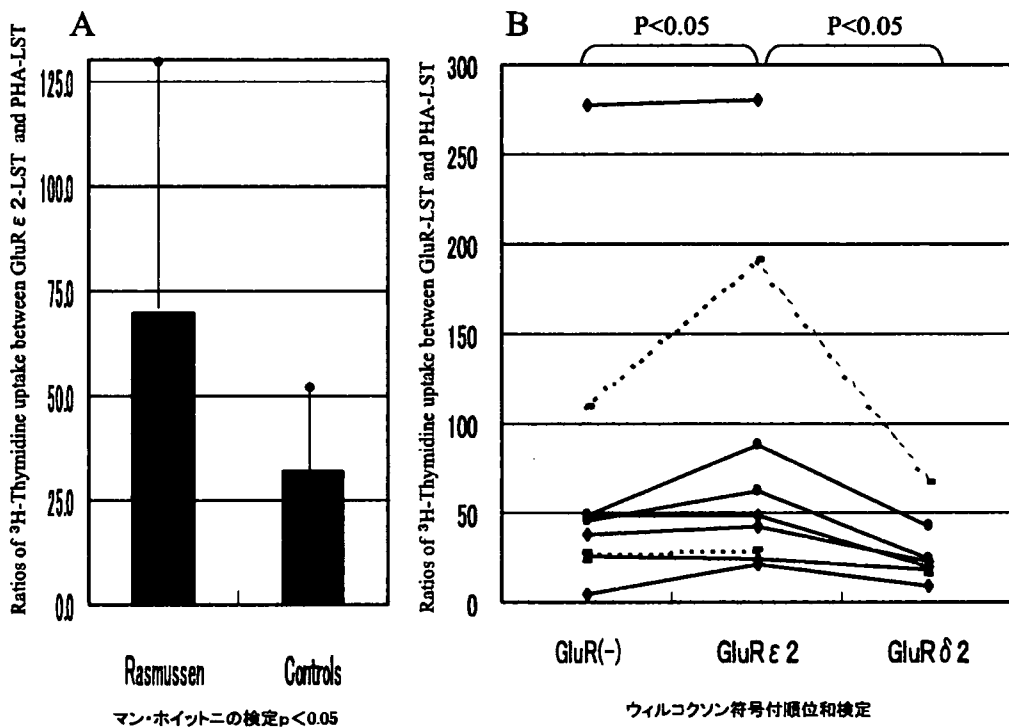
り決定した。次にテトラサイクリンに反応して GluR $\epsilon$ 2 全長分子を発現する細胞株 (B18) を、家兎由来抗 GluR $\epsilon$ 2 抗体を用いた免疫プロットにて選択した。

リンパ球幼若化試験<sup>11)</sup>: 遺伝子組み換えで GluR $\epsilon$ 2 を発現する B18 細胞ホモジネートを用いて患者由来リンパ球を刺激し、 $^3\text{H}$ -thymidine の取り込みによりリンパ球幼若化の程度を判断した。対照として A1 細胞と GluR $\delta$ 2 を発現する細胞 (D33) のホモジネートを用いた。リンパ球幼若化試験は以下のようにして行った (Fig.2)。患者末梢血から血球・血漿を分離し、血球は Ficoll-Conray を用いてリンパ球を分画した。リンパ球を RPMI-1640 + 20% 自己血漿で抗原としてのホモジネートを加え3日間培養した後、 $^3\text{H}$ -thymidine を加えて取り込みをカウントした。症例ごとに B18 ホモジネート、A1 ホモジネート、D33 ホモジネートによる刺激と、PHA 刺激、無刺激の条件でリンパ球幼若化試験を行った。2濃度のホモジネートによる刺激では、高い値をとった方の取り込み値をその症例のデータとした。

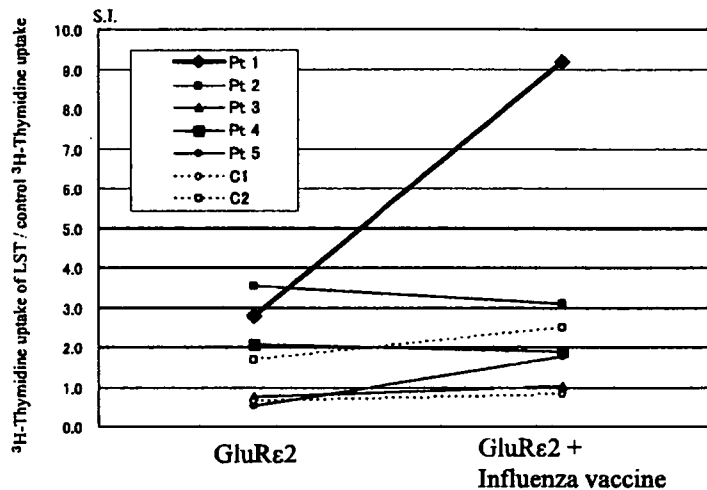




**Fig.3**  
Lymphocyte stimulation test to determine the concentration of antigens (homogenates containing GluRε2)



**Fig.4** 4-A shows mean <sup>3</sup>H-thymidine ratios of uptake stimulated by GluRε2 relative to PHA in lymphocyte stimulation test (LST) using lymphocytes from patients with Rasmussen syndrome and healthy controls. GluRε2-LST and PHA-LST were conducted using supernatants of cell culture homogenates containing recombinant GluRε2 (B18) and PHA. Vertical axis indicates ratios of uptake stimulated by supernatant of B18 homogenate containing recombinant GluRε2 to that stimulated by PHA (GluRε2 /PHA ×1000).  
4-B shows ratios of uptake stimulated by GluRε2 relative to PHA, those stimulated by GluRε2 relative to PHA, and those stimulated by control homogenate [GluR (-)] relative to PHA for each patient. GluR (-): uptake stimulated by control homogenates (A1)/uptake stimulated by PHA ×1000. GluRε2: uptake stimulated by B18 homogenate containing recombinant GluRε2 / uptake stimulated by PHA ×1000. GluRδ2: uptake stimulated by D33 homogenate containing recombinant GluRδ2 / uptake stimulated by ×1000 PHA.



**Fig.5** Stimulation index in lymphocyte stimulation test  
Left data show Stimulation index (SI) ( $^3\text{H}$ -Thymidine uptake of LST / control  $^3\text{H}$ -Thymidine uptake) of lymphocyte stimulation test (LST) by homogenates containing GluR $\epsilon$ 2 [Takahashi Y, et al. 2005]. Right data shows SI of LST by combined stimulation with homogenates containing GluR $\epsilon$ 2 and influenza vaccine. Patient 1 is a presented case and has influenza A infections as a causative factor. Patient 2 is a Rasmussen syndrome patient who does not have causal relationship with influenza. Patients 3-5 are epileptic patients other than Rasmussen syndrome with autoantibodies against GluR $\epsilon$ 2. C1 and C2 are data from normal controls.

## 結 果

予備的実験としてGluR $\epsilon$ 2を発現するB18細胞ホモジネートの蛋白濃度を0.04  $\mu\text{g}/\text{ml}$ から400  $\mu\text{g}/\text{ml}$ まで濃度を5段階に振って、6例の組織診断ラスムッセン脳炎症例でリンパ球幼若化試験を行った (Fig.3)。その結果、多くの症例で40  $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度で最大の $^3\text{H}$ -thymidine取り込みとなったので、以下の実験は40  $\mu\text{g}/\text{ml}$ と400  $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度のホモジネートを用いた。

ラスムッセン症候群16症例で23回の検査を行った。GluR $\epsilon$ 2 (B18) 刺激による $^3\text{H}$ -thymidine取り込み値をPHA刺激による $^3\text{H}$ -thymidineの取り込み値で除した比 ( $\times 1000$ ) は、患者群で $69.3 \pm 60.7$  ( $n=23$ ) 対照群で $23.1 \pm 19.7$  ( $n=7$ ) と有意差を認めた ( $p<0.05$ , Mann-Whitney's U test) (Fig.4)。

組織学的に診断されたラスムッセン脳炎 (7例) におけるGluR (-) (A1)・GluR $\epsilon$ 2 (B18)・GluR $\delta$ 2 (D33) 刺激による $^3\text{H}$ -thymidine取り込み値をPHA刺激による $^3\text{H}$ -thymidineの取り込み値で除した比 ( $\times 1000$ ) は、 $69.3 \pm 82.8$  ( $n=9$ )、 $87.6 \pm 89.4$  ( $n=9$ )、 $29.0 \pm 19.7$  ( $n=7$ ) であった。GluR $\epsilon$ 2-GluR (-) ( $p<0.05$ , Wilcoxon signed-ranks test), GluR $\epsilon$ 2-GluR $\delta$ 2 ( $p<0.05$ , Wilcoxon signed-ranks test) に統計的有意差があり、ラスムッセン脳炎症例ではリンパ球がB18 (GluR $\epsilon$ 2) に特異的に感作されている可能性が示唆された。(Fig.4)

GluR $\epsilon$ 2 (B18) 刺激による $^3\text{H}$ -thymidine取り込み値をPHA刺激による $^3\text{H}$ -thymidineの取り込み値で除した比 ( $\times 1000$ ) と発病後の経過の関係は、急性期ほど高値をとり、術後の予後良好例では低下する傾向が見られた。

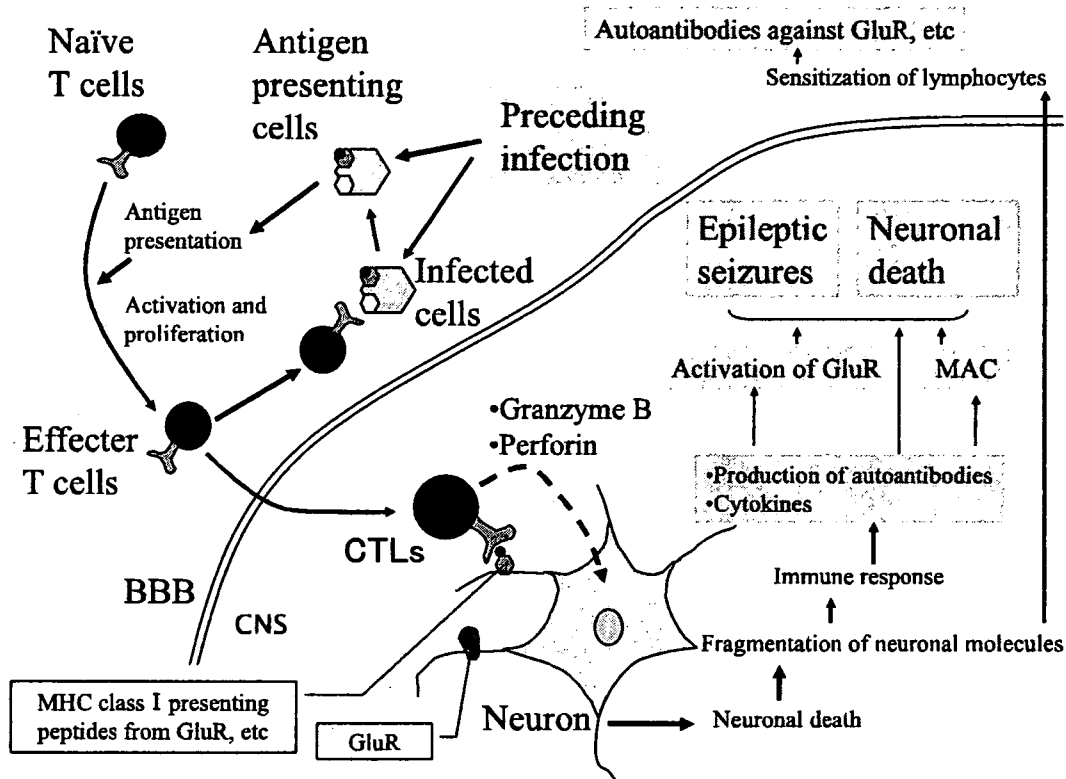
5例のラスムッセン症候群症例で、インフルエンザワクチン抗原、インフルエンザワクチン+ GluR $\epsilon$ 2 (B18) 刺激で $^3\text{H}$ -thymidineの取り込み値を比較した。5例中3例がGluR $\epsilon$ 2 (B18) 刺激で高値を示したが、インフルエンザワクチン+ GluR $\epsilon$ 2 (B18) 刺激で相乗的リンパ球幼若化効果を認めたのは、インフルエンザ感染後に発病した症例のみであった<sup>12)</sup>。(Fig.5)

## 考 察

ラスムッセン症候群患者の末梢血リンパ球はGluR $\epsilon$ 2に反応増殖するクローンを含んでいて、それらのリンパ球が活性化され脳内に侵入した後、本症の病態に関与している可能性がある。インフルエンザ感染による症例のリンパ球で、インフルエンザワクチン成分とGluR $\epsilon$ 2に相乗的交差反応があることが証明され、ウイルスなどにより感作されたリンパ球

が実際に、中枢神経系内でGluR $\epsilon$ 2発現細胞を攻撃しうることが示唆された。交差反応する活性化細胞障害性T細胞により中枢神経障害が起こり、末梢に流出するGluR $\epsilon$ 2分子によりさらにリンパ球の感作が持続増強し、中枢神

経系への活性化リンパ球侵入が続くという悪循環が起こっているのではないかとと思われる。(Fig.6)



**Fig.6** CTLs and autoantibodies in the hypothetical mechanisms developing Rasmussen syndrome.

Effector T cells activated by preceding infections or vaccinations reach CNS through BBB, and cross-react with neurons, etc, resulting in apoptosis. Neuronal death leads to production of autoantibodies against CNS molecules and cytokines, which might contribute to the further neuronal death or epileptogenesis. Fragmented neuronal molecules reach systemic circulation, and sensitize lymphocytes, resulting in production of autoantibodies in the blood. BBB, blood brain barrier; CNS, central nervous system; CTLs, cytotoxic T cells; GluR, glutamate receptor; MAC, membrane attack complex.

## 文 献

- 1) Rogers SW, Andrews PI, Gahring LC, Whisenand T, Cauley K, Crain B, et al: Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. *Science* 1994; 265, 648-651.
- 2) Levite M, Hermelin A. Autoimmunity to the glutamate receptor in mice - a model for Rasmussen's encephalitis? *J. Autoimmunity* 1999; 13, 73-82.
- 3) He XP, Patel M, Whitney KD, Janumpalli S, Tenner A, McNamara JO: Glutamate receptor GluR3 antibodies and death of cortical cells. *Neuron* 1998; 20, 153-163.
- 4) Xiong, ZO, McNamara JO: Fleeting activation of ionotropic glutamate receptors sensitizes cortical neurons to complement attack. *Neuron* 2002; 36, 363-74.
- 5) Xiong, ZO, Qian W, Suzuki, K, McNamara JO: Formation of complement membrane attack complex in mammalian cerebral cortex evokes seizures and neurodegeneration. *J. Neurosci.* 2003; 23, 955-960.
- 6) Wiendl H, Bien CG, Bernasconi P, Fleckenstein B, Elger CE, Dichgans J, et al.: GluR3B antibodies: prevalence in focal epilepsy but no specificity for Rasmussen's encephalitis. *Neurology* 2001; 57, 1511-1514.
- 7) Watson R, Jiang Y, Bermudez I, Houlihan L, Clover L, McKnight K, et al.: Absence of antibodies to glutamate receptor type 3 (GluR3) in Rasmussen encephalitis. *Neurology* 2004; 63, 43-50.
- 8) 高橋幸利、坂口直美、近藤直実、森寿、三品昌美、グルタミン酸受容体自己抗体による難治性てんかんの早期診断・治療、てんかん治療研究振興財団研究年報、1999; 11, 45-52.
- 9) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, Watanabe M, T. Fujiwara, Shimomura J, et al.: Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. *Neurology* 2003; 61, 891-896.
- 10) Bien CG, Bauer J, Deckwerth TL, Wiendl H, Deckert M, Wiestler OD, et al: Destruction of neurons by cytotoxic T cells: A new pathogenic mechanism in Rasmussen's encephalitis. *Ann. Neurol.* 2002; 51, 311-318.
- 11) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, Watanabe M, Kondo N, Shimomura J, et al: Autoantibodies and cell-mediated autoimmunity to NMDA-type GluR2 in patients with Rasmussen's encephalitis and chronic progressive epilepsy partialis continua. *Epilepsia* 2005; 46 Suppl 5: 152-158.
- 12) Takahashi Y, Matsuda Y, Kubota Y, Shimomura J, Yamasaki E, Kudo T, et al., Vaccination and infection as causative factors in Japanese patients with Rasmussen syndrome: Molecular mimicry and HLA class I. *Clinical & Developmental Immunology*, in press.

## Summary

### **Auto-reactive T cells in patients with Rasmussen encephalitis or its related diseases harboring autoantibodies against GluRs**

Yukitoshi Takahashi, Shigeko Nishimura, Jiro Shimomura, Yuko Kubota, Kazumi Matsuda,  
Katsuyuki Fukushima, Naohide Shiroma, Noriyuki Akasaka, Nobuyoshi sugiyama,  
Makoto Ikezawa, Hiroshi Nishida, Tateki Fujiwara

**Background:** Antibody-mediated and cytotoxic T cell-mediated pathogenicity has been implicated as the autoimmune pathophysiological mechanism in Rasmussen's encephalitis.

**Methods:** We examined <sup>3</sup>H-thymidine uptake into lymphocytes after stimulation by GluRs in 16 patients [7 histologically proven (definitive) Rasmussen's encephalitis, and 9 clinical Rasmussen's encephalitis with EPC].

**Results:** The mean <sup>3</sup>H-thymidine uptake ratios (stimulation by GluR $\epsilon$ 2-containing homogenates / stimulation by PHA) were significantly higher in definitive and clinical Rasmussen encephalitis patients than in controls. The mean <sup>3</sup>H-thymidine uptake ratios (relative to PHA) were significantly higher for GluR $\epsilon$ 2-containing homogenate than for control homogenate or GluR $\delta$ 2-containing homogenate. In a patient with the onset after influenza A infections, lymphocyte stimulation test showed that patient's lymphocytes could cross-react with GluR $\epsilon$ 2 and influenza vaccine components.

**Conclusion:** Patients have activated T cells stimulated by GluR $\epsilon$ 2 in peripheral blood circulation. We speculate that cellular autoimmunity and the subsequent humoral autoimmunity against GluR $\epsilon$ 2 may contribute to the pathophysiological processes in Rasmussen's encephalitis.

Ann.Rep.Jpn.Epi.Res.Found.2006;17: 41-48

## トピックス

## I. 診断と治療

## 4. 特異な脳炎・脳症

## 2) 辺縁系脳炎

根本 英明 湯浅 龍彦

## 要 旨

辺縁系脳炎は統合失調症に似た精神症状で発症する。著者らは辺縁系脳炎を原因別に1) 傍腫瘍性 2) ウイルス性 3) 自己免疫疾患性 4) 自己抗体介在性 5) 原因不明に分類した。診断は、臨床症状、髄液検査、画像診断から行い、傍腫瘍性であれば抗神経抗体の測定、ウイルス性であれば各種PCRや抗体測定を、自己免疫疾患であれば各種の抗体を測定し、自己抗体介在性であれば抗グルタミン酸受容体抗体を測定する。治療は、それぞれの基礎疾患の治療に加え、自己免疫疾患性や抗体介在性であればステロイド・パルスや免疫グロブリン大量療法、血漿交換等の抗免疫療法が有効である。

〔日内会誌 95：1268～1273, 2006〕

**Key words**：辺縁系，脳炎，非ヘルペス性，グルタミン酸受容体

## はじめに

近年、神経感染症の分野において、辺縁系脳炎・脳症が注目を集めている。それは、辺縁系に起きる脳炎・脳症がさまざまな精神症状で発症し、統合失調症と誤診しやすいからである。そして、これらの患者たちの多くは支離滅裂な言動のために抑制され、時に沢山の向精神薬で治療される。ステロイドパルス、免疫グロブリン大量療法、血漿交換などの適切な治療が施されれば治癒することも多いのである。

ここでは、大脳辺縁系の解剖、辺縁系脳炎の症状、辺縁系脳炎の分類と診断・治療、そして、原因不明の辺縁系脳炎である「非ヘルペス性急性辺縁系脳炎」の診断と治療について我々の研究を含めて解説する。

ねもと ひであき、ゆあさ たつひこ：国立精神・神経センター国府台病院神経内科

## 1. 大脳辺縁系

1878年、Brocaが解剖学的に脳梁corpus callosumを取り囲む形に存在する帯状回cingulate gyrusと海馬傍回parahippocampal gyrusとを合わせて辺縁葉 grand lobe limbique (仏) と呼んだのが最初である。

一般的に辺縁系という言葉から想起されることは、大脳のうち系統発生的に古い旧皮質や古皮質というイメージが強いであろう。しかし、正確には、帯状回、海馬、海馬傍回、内嗅野、前梨状皮質、透明中隔、脳弓、歯状回、小帯回、脳梁灰白質、扁桃体を含めた灰白質を辺縁葉と呼ぶ。さらには前頭葉眼窩回、島葉、側頭葉極部を辺縁葉に含めるのが現在では一般的である。この辺縁葉と、これに密接に連絡のある皮質下の諸核：視床下部、側座核、視床前核群、中脳の一部の核を併せたものが辺縁系limbic system

である。

## 2. Papezの回路とYakovlevの回路

1937年、Papezは激しい精神的興奮を呈する狂犬病患者の脳内におけるNegri小体の分布と当時の解剖学的所見から、情動に関与する回路(Papezの回路)の概念を提唱した<sup>1)</sup>。この回路は視床下部からはじまり乳頭体視床路を經由し視床前核に達し、さらに内包を通過し前部帯状回に至り、帯状回を前方から後方へと辿って、脳梁後部を回って海馬に到る。さらに海馬から脳弓に入り、脳弓を後方から前方へと辿って再び視床下部に到る。種々の感覚器から入った電気信号は情報となって視床に入り視床下部に達する。そこからその情報はPapezの回路に入り、大脳皮質における情動の受容野である帯状回へ至り、情動体験として認識され、そこからまたさらにPapezの回路を回って、海馬で情報処理され、再び視床下部に到った情報が乳頭体から中脳へ出力し、情動の表出が行われるとPapezは考えた。しかし、現在ではPapezの回路は情動よりも記憶に関わっていることが知られている。

1948年、Yakovlevは、前部帯状回と前頭葉眼窩回とがそれぞれに視床背内側核と密接に連絡しており、視床背内側核は扁桃体と密接につながり、また扁桃体は側頭葉極部とも密接な連絡をしている。その側頭葉極部と前述の前部帯状回と前頭葉眼窩回とがそれぞれにまた密接に連絡しており、情動に関連していると報告した。これらのつながりをもってYakovlevの回路と呼ぶ。現在、扁桃体が情動の発動に密接に関与していることが知られている。

したがって、現在のところ、辺縁系には記憶に関連したPapezの回路と情動に関連したYakovlevの回路の2つの回路が存在すると考えられている。

## 3. 辺縁系脳炎の症状

Papezはさらに、辺縁系が情動、行動、内臓運動機能に密接に関係することを報告している<sup>1)</sup>。1969年、GlaserとPincusは剖検または脳生検において辺縁系に病変の認められた5症例について報告した<sup>2)</sup>。この5症例において、以下に示すような多彩な症状が見られたと記載されている。変動する失見当識と記憶障害を呈した症例、Catatonic schizophreniaと診断された症例、自動症としての唇と舌打ち運動、咀嚼運動、嚥下運動を呈し、一過性低ナトリウム血症、発熱、精神運動発作を来し、妄想型統合失調症と診断された症例、てんかん大発作やミオクローヌス発作、叫び、怒り、幻聴、興奮を呈した症例などであった。

その後、辺縁系を電気刺激することによってさまざまな反応が惹起されることが報告され、口腔運動、咀嚼、嚥下運動、防御的反応、攻撃的反応、不安、感情の鈍麻、恐怖などの情動反応や膀胱機能、脈拍変動、血圧変動、呼吸回数の変化などの自律神経系の反応が引き起こされることが明らかになった。また、両側の扁桃体が障害されると精神盲を主体としてさまざまな症状を呈するKlüver-Bucy症候群を起こす、両側の海馬が障害されると重篤な近時記憶障害を認めるとされる。

## 4. 辺縁系脳炎の分類と診断・治療

以上のように説明してきた通り、辺縁系が障害されると多彩な症候を呈する。辺縁系脳炎の診断は慣例的に、それぞれの症状の組み合わせと画像診断によって行われてきた。しかし、その原因はさまざまであり、2003年、著者らが「辺縁系脳炎の新しい枠組み(湯浅試案)」を発表するまで明確に分類するものは存在しなかった。ここでは、その試案を元に著者らが2004年に新

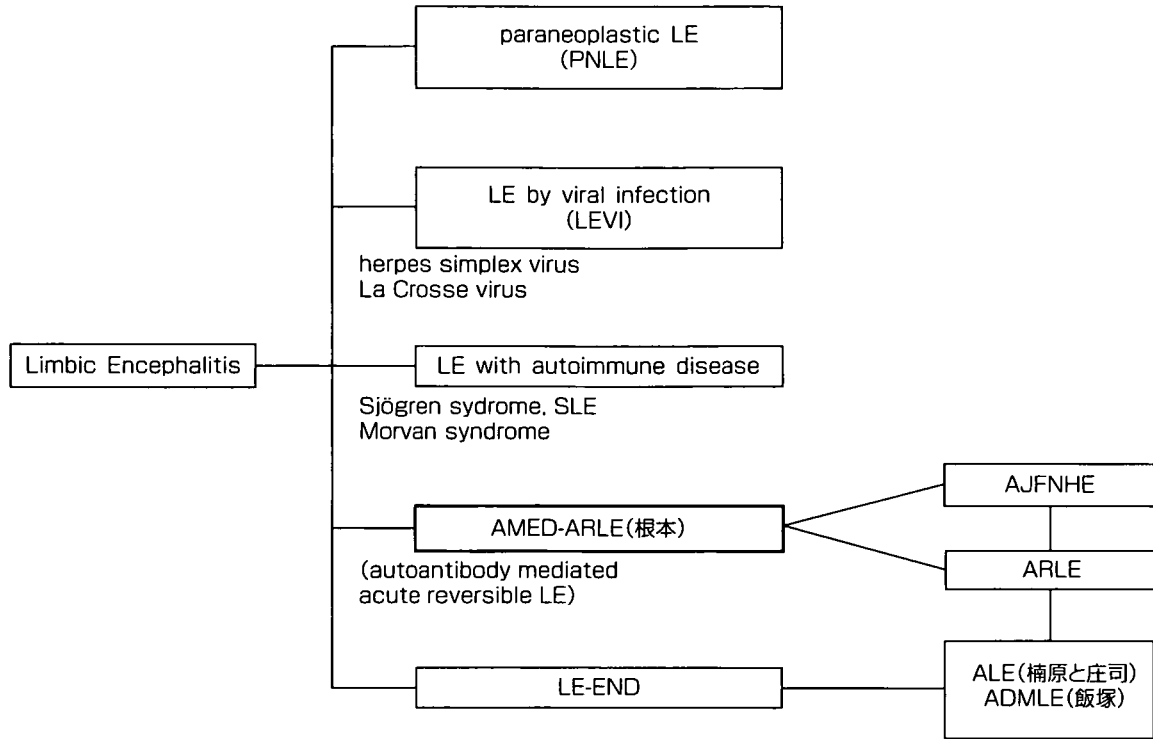


図. 辺縁系脳炎の枠組み (文献3より)

表 1. 辺縁系の部位と症状 (湯浅, 神経内科 59 : 2, 2003 より)

扁桃体 (Amygdala) :

血圧, 呼吸, 体温, 瞳孔, 下顎運動, 唾液, 腸管の運動, 精神盲, 恐怖, 性欲亢進, 過食, 食欲不振, Bucy-Klüver  
海馬 (Hippocampus) :

近時記憶, 情動反応, けいれん, 注意障害

帯状回前部 (Anterior cingulate) :

血圧, 脈拍, 呼吸, 唾液, 蠕動, 膀胱機能, 性行動, Korsakoff like state, 恐怖, 無気力, 一過性失語, 無言無動

島回 (Insula) :

内臓感覚, 内臓運動, 嘔吐, 唾液, 呼吸停止, 血圧

たに改訂した試案 (湯浅改訂試案)<sup>3)</sup>を図. に示し, それぞれの分類について解説したい.

1) 傍腫瘍性辺縁系脳炎 (PNLE : paraneoplastic limbic encephalitis)

1968年, Corsellisらは癌患者の中に, 癌の直接浸潤によらない辺縁系脳炎の存在を指摘した. 多くの症例は亜急性進行性に近時記憶障害, けいれん発作, 意識障害, 人格変化, 幻覚, うつ等の症状を呈する. 原発巣としては肺小細胞癌,

精巣癌, 乳癌などが多く, それらは血清中の腫瘍マーカーやPET, CTなどにより腫瘍が発見される3年前から症状を呈することがある. 傍腫瘍性辺縁系脳炎を疑った際は, 抗Hu抗体, 抗Yo抗体, 抗Ta/Ma2抗体, 抗ANNA-3抗体, 抗CRMP5/CV2抗体などの抗神経抗体を測定することにより, 腫瘍発見よりもはるかに早期から診断に至ることもある. 治療は, できることから原発巣の摘除である.



表 2. 辺縁系脳炎の診断と治療 (湯浅, Clinical neuroscience 23 : 78, 2005 より  
改題)

<p>(A) 診断手順</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・臨床：辺縁系症候群</li> <li>・髄液検査</li> <li>・頭部 MRI (DWI も含めて)               <ul style="list-style-type: none"> <li>—陽性も陰性もある</li> </ul> </li> <li>・HSV-PCR：nested PCR</li> <li>・各種ウイルス抗体               <ul style="list-style-type: none"> <li>— HHV-6, エンテロウイルス</li> </ul> </li> <li>・プリオン検査</li> <li>・Paraneoplastic syndrome として各種の抗神経抗体               <ul style="list-style-type: none"> <li>—抗 Yo, 抗 Hu 抗体, 抗 VGKC 抗体</li> </ul> </li> <li>・抗 Glutamate 受容体 <math>\epsilon 2</math> 抗体</li> </ul>	<p>(B) 治療手順</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・当初は HSV に対する治療が必要</li> <li>・痙攣に対する抗けいれん薬 (薬剤アレルギーに注意)</li> <li>・呼吸障害に対する処置 (気管切開, 人工呼吸器)</li> <li>・脳圧亢進に対する処置</li> <li>・循環動態のモニターを要す</li> <li>・不穏, 不眠, うつ状態, 幻覚, 精神的興奮状態などに対する抗精神薬</li> <li>・IVIg</li> <li>・メチルプレドニン・パルス療法</li> </ul>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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

辺縁系脳炎はいくつかのウイルスによって引き起こされることが知られている。しかし、それらのウイルスがなぜ辺縁系に親和性を持つかはわかっていない。鼻粘膜や咽頭粘膜から進入したそれらのウイルスが、解剖学的に最初に到達する脳の底面を構成する部分がすなわち辺縁系なのだとする説もあるが証明されていない。

辺縁系、特に側頭葉極部または内側面を中心にして障害されてくるウイルス性脳炎と言って最初に思い出されるのがヘルペス性脳炎である。確かに、脳炎の大半がヘルペス性脳炎であり、辺縁系脳炎の原因でもっとも一般的なのはヘルペスウイルスかも知れない。診断・治療が遅れると未だに致死的な転帰を辿る脳炎であり、診断・治療が大切なのは今も変わらない。辺縁系脳炎を疑ったら、まずはヘルペスウイルスが否定されるまではアシクロビルを使いたい。

その他の脳炎を起こすウイルスとしては、夏であればエンテロウイルス属が有名であり、冬ではインフルエンザウイルスが脳炎の原因として増えると言われているが、それらのウイルスが特に辺縁系脳炎患者において優位に分離されたという報告は今のところ聞いていない。今後

の免疫学的調査が待たれる。

## 3) 自己免疫疾患関連性辺縁系脳炎 (LEAD: limbic encephalitis with autoimmune disease)

全身の自己免疫疾患を有する患者に辺縁系脳炎が合併することが知られている。2001年、BuckleyらはMorvan症候群に辺縁系脳炎を合併した2症例を報告し、抗VGKC (voltage-gated potassium channel) 抗体の存在を明らかにした。

診断・治療は、原因となっている自己免疫疾患の診断と治療である。また、最近では橋本脳症と辺縁系脳炎・脳症の合併が報告されている。甲状腺機能と甲状腺に対する抗体は調べておくべきである。

## 4) LE-ENDとAMED-ARLE

LE-END (limbic encephalitis etiology not determined) はその名の表すとおり、臨床的に辺縁系の症状を呈するものや画像的に辺縁系に病変を認めるもののうち、原因が特定できないものを分類した。

1994年、楠原と庄司らは非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (ALE: acute limbic encephalitis) という概念を発表した<sup>4)</sup>。両側海馬・扁桃体などにMRI異常信号を認め、髄液で軽度の細胞増多と蛋白上昇があり、ELISAでもPCRでもHSV (herpes simplex virus) 1 および 2 が陰性で、傍腫瘍

性も否定され、比較的予後のよい一群であると定義されている。これはまさに今のところ原因が不明であり、LE-ENDの中の一群ということになる。

2003年、著者らはALEに臨床的に似ていて、HSVも傍腫瘍性も否定されるけれども、MRIに異常所見を認めないもしくは認めても極めて微小である4症例を非ヘルペス性急性可逆性辺縁系脳炎（ARLE: acute reversible limbic encephalitis）として報告した。過去の文献的検索の結果、著者らはALEもARLEも1964年に飯塚らが報告した急性瀰漫性リンパ球性髄膜脳炎（ADLME: acute diffuse lymphocytic meningoencephalitis）とそっくりであることを発見した。驚くことに、ALEとARLEとADLMEは臨床症状にとどまらず、性差、年齢分布においてもほぼ一致している。すなわち、5対3の割合で女性に多く、女性では20代にピークを示し、男性では20～30代と60代に二峰性のピークを示すという点においてである。

著者らはさらに、これらの疾患群における原因解明が急務であると考え、ある仮説を立てて研究を開始した。第一に、若年女性に多いことからなんらかの自己免疫的な機序が関与しているのではないかという仮説を立てた。第二に、辺縁系に多く含まれる構造物に対する抗体が存在すると仮定し、その抗体の存在を証明しようと考えた。そこで登場したのが抗グルタミン酸受容体 $\epsilon 2$ 抗体（AGRE2）である。マウスの脳における前脳、すなわち人間の脳で辺縁系にあたる部分であるが、そこに高率に発現している受容体がグルタミン酸受容体 $\epsilon 2$ であり、これは学習やニューロンの可塑性に関与するとされる受容体である。これに対する抗体であるAGRE2を経時的に測定することによって、AGRE2とARLEの間にはなんらかの関与が証明できるだろうというのが著者らの考えであった。はたして、結果は2003年の日本神経感染症学会総会において発表させていただいた。ARLE3症例の血清も

しくは髄液において、急性期にはIgM・IgGクラスがともに陽性となり、回復期にはIgMクラスは全例で消失していた。これにより、著者らは自己抗体が介在する急性可逆性辺縁系脳炎（AMED-ARLE: autoantibody-mediated acute reversible limbic encephalitis）の存在を証明した。自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎というのもAMED-ARLEというのも少々長く億劫なので、当院では著者の名をとって根本脳炎と呼ばれている。

では、なぜ抗体が産生されるかについては、なんらかのウイルス感染を契機として自己抗体が誘導され、それにより辺縁系に二次性の脳炎・脳症を来しているのではないかと推測している。現在、著者らも参加する厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）における「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」班において、原因となるウイルスなどの解明に努めているところである。

診断と治療であるが、辺縁系の臨床症状を呈する症例で、画像的には病変があってもなくても構わないが、ヘルペス性、傍腫瘍性、全身の自己免疫疾患等の関与が否定されるものをALEまたはARLEもしくはAMED-ARLEと診断する。診断の一助として、抗グルタミン酸受容体 $\epsilon 2$ 抗体を測定する。大切なのは急性期だからといってステロイドパルス、免疫グロブリン大量療法、血漿交換等を行うことを躊躇しないことである。著者らの経験では、ステロイドパルスがより効果的であり、使用するのが早期であればあるほどその予後は良好である。

## おわりに

近年、原因不明の脳炎として注目を集めている辺縁系脳炎について解説した。精神科疾患を鑑別することは大切であり、また、辺縁系脳炎を起こす既知の原因を解明することも大切であ

る。しかし、それでもなお原因究明に至らない場合は抗グルタミン酸受容体 $\alpha 2$ 抗体を測定し、診断の一助としていただきたい。ここで解説した内容が辺縁系脳炎患者の少しでも早い診断・治療に結びつくものであれば幸いである。

#### 文 献

1) Papez J W : A proposed mechanism of emotion. Arch

Neurol Psychiat 38 : 725-743, 1937.

- 2) Glaser G H, Pincus J H : Limbic encephalitis. J Nervous Mental Disease 149 : 59-67, 1969.
- 3) 根本英明, 他 : 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.
- 4) 楠原智彦, 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 34 : 1083-1088, 1994.

症例報告

## 左半球障害性の急性脳症に罹患後 欠神発作を再発した1例

The Recurrence of Absence Seizures : An Unusual Case after Acute  
Encephalopathy Mainly Affecting Left Cerebral Cortex

三宅 進<sup>1)</sup> 山中絵里子<sup>2)</sup> 遠藤彰一<sup>3)</sup> 高橋幸利<sup>4)</sup>

要旨 : 1歳3カ月より難治性の全身性強直性痙攣が出現し、5歳より欠神と思われる発作もみられた。5歳5カ月、発熱と全身強直性間代性痙攣重積で入院し、右弛緩性片麻痺に気づかれた。入院後右半身または上肢痙攣が断続的に9日間続いた。入院時脳波で左半球徐波化、頭部CTで左大脳半球の浮腫、頭部MRI T2強調像で左大脳半球灰白質の肥厚と高輝度、SPECTで左半球の血流増加を認めたが1カ月後には左大脳半球萎縮と血流低下を認めた。経過中血清グルタミン酸受容体  $\epsilon 2$  抗体は陽性だった。意識の回復後も右半身麻痺は続き、入院8カ月後より欠神発作が再発し、脳波上右半球優位の広汎性 3c/s 棘徐波複合がみられた。発作はESMにより抑制された。左大脳皮質優位の病変にもかかわらず欠神発作が再発した事は欠神発作の出現に中心脳系の働きが重要と考えられた。

てんかん研究 2006 ; 24 : 26-31

**Key Words** : absence seizures, Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome, acute infantile hemiplegia, Rasmussen's encephalitis, glutamate receptor antibodies

(受付 : 2005年10月19日、第1回訂正 : 2005年12月12日、第2回訂正 : 2006年1月10日、受理 : 2006年1月10日)

### はじめに

欠神発作が器質的脳障害に伴って出現することはまれである。器質的脳障害がある場合、その3c/s棘徐波複合は二次性に全般化したものか、偶

然併発したものか議論されてきた<sup>1-8)</sup>。我々はてんかんの経過中に左半球優位の急性の大脳半球障害を生じた後に欠神発作が再発した症例を経験した。まれな症例と考えられたので報告する。

- 1) 香川県立中央病院小児科  
〔〒760-8557 香川県高松市番町5-4-16〕  
Susumu Miyake  
Department of Pediatrics, Kagawa Prefectural Central Hospital
- 2) 玉野市民病院小児科  
Eriko Yamanaka
- 3) 独立行政法人国立病院機構香川小児病院神経内科  
Shoichi Endo
- 4) 独立行政法人国立病院機構静岡てんかん・神経センター小児科  
Yukitoshi Takahashi