

E. 結論

我々の研究班の3年間の検討で、抗GluRe2抗体は成人非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症 (NHLE) の約50%に陽性で、抗VGKC抗体は非ヘルペス性辺縁系脳炎・脳症の約20%に陽性で、NHLEの16.5%が抗NAE抗体陽性の橋本脳症であった(図6)。よって、急性脳炎・脳症の中には、かなりの頻度で抗GluRe2抗体、抗VGKC抗体、抗NAE抗体などが陽性の脳炎・脳症が存在することが判明した。これらの自己抗体が陽性となる急性脳炎・脳症は、ステロイド治療が有効である共通性を持ち、早期診断が望まれる。

急性辺縁系脳炎等の自己免疫介在性脳炎・脳症の診断治療を迅速に進め、病態研究を加速するために、「急性辺縁系脳炎等の自己免疫介在性脳炎・脳症」の診断スキームを作成した。このスキームはホームページに掲載され (<http://www.hosp.go.jp/~szec2/06/06-1-2.htm>)、幅広く臨床家がアクセスできるようにした。これまでの知見・文献などを整理してあり、急性脳炎・脳症で自己免疫機序の関与を早期に診断し、その病態を詳しく検討するためのスキームとなれば幸いである。

抗GluRe2抗体陽性の成人NHLEは15-34歳が74.

5%を占め、抗VGKC抗体陽性NHLEの平均発病年齢は55歳、抗NAE抗体陽性の橋本脳症の平均発病年齢は59歳と、自己抗体ごとに好発年齢帯があり、どのような機序によるのか今後の検討が必要であるが、年齢ごとに測定すべき自己抗体や検討すべき臨床症状・検査所見が決まってくる可能性がある。

抗GluRe2抗体は、動物実験で神経細胞にアポトーシスを起こし、認知機能や行動に影響を与えるとされている。今後、実際の脳炎患者由来の自己抗体の細胞生物学的役割の解明が待たれる。

急性脳炎・脳症では自己抗体以外のサイトカイン・血液脳関門関連因子などの役割の解明も重要である。今後自己免疫病態が分子生物学的観点等から解明されることで、新たな治療法が見つかる可能性が出てきた。

F. 研究発表

研究成果の刊行に関する一覧表を参照。

G. 知的財産権の出願・登録状況

2008年3月14日現在、該当なし。

<資料2>

厚生労働科学研究費補助金こころの健康科学研究事業

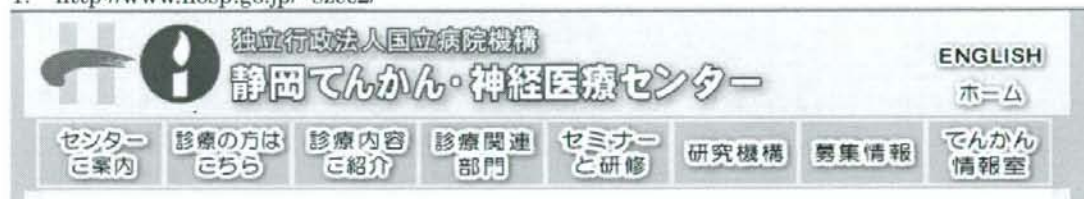
急性脳炎のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明から新たな治療法確立に向けた研究

(H17・こころ一般・017) (2005・2007)

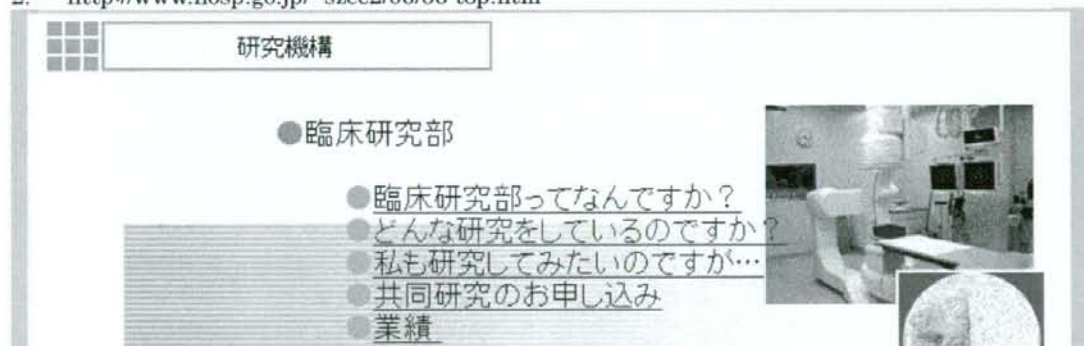
「急性辺縁系脳炎等の自己免疫介在性脳炎・脳症」 の診断スキーム

ホームページアクセスの方法 (1⇒2⇒3⇒4)

1. <http://www.hosp.go.jp/~szec2/>



2. <http://www.hosp.go.jp/~szec2/06/06-top.htm>



3. <http://www.hosp.go.jp/~szec2/06/06-1-2.htm>

14. 筋萎縮性側索硬化症の疫学調査

15. 急性辺縁系脳炎等の自己免疫介在性脳炎・脳症に関する多施設共同研究

4. <http://www.hosp.go.jp/~szec2/06/06-1-2-15.pdf>

厚生労働科学研究費補助金こころの健康科学研究事業

急性脳炎のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明から新たな治療法確立に向けた研究

(H17・こころ一般・017) (2005・2007)

「急性辺縁系脳炎等の自己免疫介在性脳炎・脳症」 の診断スキーム

(詳細は 25・28 ページ)

「急性辺縁系脳炎等の自己免疫介在性脳炎・脳症」 の診断スキーム

1. はじめに

我々の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 (H17-こころ一般-017) (以下、当研究班) では、急性に脳炎症状を呈する急性脳炎・脳症を病態から分類すると、①ウイルス直接侵襲 (1次性) 脳炎、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・分類不能があると考えている。当研究班の調査によると、日本の成人の急性脳炎・脳症罹患率は、19.0/100万人年 (年間2114例) と推計され、単純ヘルペス性20.4%、傍感染性24.8%、傍腫瘍性8.2%、膠原病性4.1%、ウイルス性 (単純ヘルペス以外) 2.0%で、その他・分類不能40.8%であった。

2. 目的

ウイルス直接侵襲による1次性脳炎 (①) 以外の症例は、急性脳炎・脳症の過半数を占めると推定されるが、その正確な病態の解明、鑑別診断法の確立、病態に基づいた治療法の開発が、急性脳炎・脳症の予後向上のために不可欠である。

当研究班では、2006年8月より多施設共同研究を開始し、傍感染性脳炎・脳症 (②)、傍腫瘍性脳炎・脳症 (③)、全身性膠原病合併脳炎・脳症 (④)、その他・分類不能 (⑤) に分類した脳炎の病態の中で、自己免疫関連因子 (自己抗体・サイトカイン・T細胞など)・BBB機能関連因子・血管透過性関連因子などが何らかの役割を担っているのではないかと推測し、検討している。

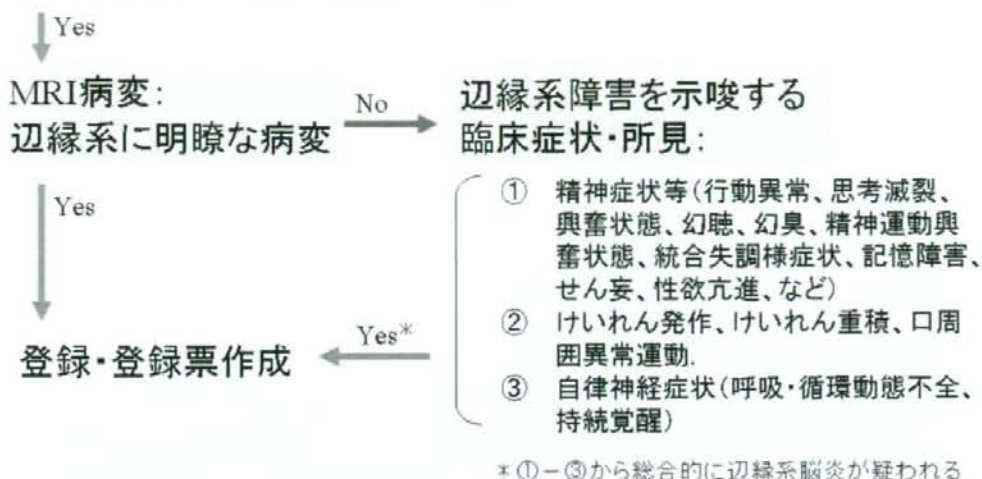
この診断スキームでは、自己免疫介在性脳炎・脳症の正確な診断法、より良い治療法を早期に確立するために、現時点で必要かつ可能と思われる検査について記す。

3. 急性辺縁系脳炎症例等の登録基準概要

登録の対象は原則として16歳以上の内科領域患者とする。班員、研究協力者、およびその関連施設の症例を、以下に示す基準で登録する (亜急性の症例を含む)。

病態分類の、①ウイルス直接侵襲 (1次性) 脳炎、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・分類不能については、各診断登録基準を参考に分類する。

急性(亜急性)脳炎・脳症である。



この基準に該当し、登録可能な症例では、亜群の診断を臨床的に行い、当研究班に連絡をする。連絡先は主任研究者(別紙1)とする。当研究班の多施設共同研究の説明同意書を入手し、同意が得られた症例について、記載に従い必要な検体を臨床情報とともに送付する。

4. 自己免疫関係の検査

亜群の診断登録

①ウイルス直接感染性(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

抗神経抗体

・抗グルタミン酸受容体抗体
・抗Hu抗体、抗Yo抗体……
・抗N末端 α -enolase抗体
・抗VGKC抗体

サイトカイン

ウイルスPCR

宿主因子

免疫治療(IVIG・パルス)

の有効性の後方視的検討

画像

血清・髄液中の抗GluR2抗体・抗GluR δ 2抗体を全例で測定する。抗VGKC抗体、抗Yo抗体、抗Hu抗体、抗Ma-2抗体、抗amphiphysin抗体、抗NAE抗体など種々の自己抗体は、当研究班で必要と判断された症例で、主として血清で測定する。サイトカイン測定、ウイルスゲノム因子解析、宿主因子の検討、血液脳関門などに関する分子病態研究も、必要症例で行う。

5. これまでの知見

- 抗GluR2抗体は、急性期の急性非ヘルペス性辺縁系脳炎で血清・髄液中で高率に検出される。
- 抗GluR2抗体陽性で、ステロイド有効の症例が報告されている。
- 傍腫瘍性辺縁系脳炎の症例などで、抗Yo抗体・抗Hu抗体・抗NAE抗体などの自己抗体

を検出している。

- 急性非ヘルペス性辺縁系脳炎で抗 VGKC 抗体の検出された症例の臨床特徴を明らかにした。
- 急性非ヘルペス性辺縁系脳炎の鑑別疾患のひとつである橋本脳症では、患者血清中の抗 NAE 抗体の測定が診断に有用であることを明らかにした。
- これらの抗体の生物学的影響メカニズムは不明であるが、限局性脳炎症例の抗 GluRe2 抗体のエピトープが細胞外ドメインを必ず含んでおり、抗 GluRe2 抗体が病態に関与しているものと想定している。
- 自己抗体以外でも、サイトカイン・調節性 T 細胞などの免疫因子、さらには血液脳関門因子などが脳炎病態に関与していることを明らかにした。
- 脳病理組織解析では、免疫の関与するミクログリアの浸潤を明らかにした。

6. 参考文献

<抗 GluRe2 抗体総説>

1. Takahashi Y., et al. Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. *Neurology* 2003; 61(7): 891-896. (測定方法など)
2. 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*, 2005; 10: 44-46.
3. Takahashi Y., *Infections as causative factors of epilepsy*, *Future Neurology*, 2006; 1, No. 3, : 291-302. (脳炎症例)
4. 高橋幸利、他、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(2): 219-221.
5. 高橋幸利、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.
6. Kimura A, et al., Autoantibodies against glutamate receptor $\epsilon 2$ subunit detected in a subgroup of patients with reversible autoimmune limbic encephalitis, *Eur Neurol*. 2007; 58(3):152-158.
7. 高橋幸利、他、抗グルタミン酸受容体抗体と急性脳炎・脳症、*医学の歩み*, 2007; 223 (4): 271-275.

<抗 VGKC 抗体総説>

1. Vincent A, et al., Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy responsive form of limbic encephalitis, *Brain* 127: 701-712, 2004.
2. 渡邊修、有村公良、抗 VGKC 抗体と非ヘルペス性辺縁系脳炎、*医学の歩み*, 223: 281-285, 2007.

<抗 NAE 抗体総説>

1. Fujii A, et al., Autoantibodies against the amino terminal of alpha-enolase are a useful diagnostic marker of Hashimoto's encephalopathy, *J Neuroimmunology* 162: 130-136, 2005.
2. 米田誠、橋本脳症と抗 NAE 抗体、*医学の歩み*, 223: 277-280, 2007.

<傍腫瘍症候群と辺縁系脳炎>

1. Gultekin SH, et al., Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients, *Brain*, 123: 1481 - 1494, 2000.
2. Dalmau J, Tu 'zu 'n E, et al., Paraneoplastic Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis Associated with Ovarian teratoma, *Ann Neurol* 61: 25-36, 2007.
3. 田中恵子、傍腫瘍性辺縁系脳炎、*医学の歩み*, 223: 286-290, 2007.

<症例報告>

1. 林 祐一、他、抗グルタミン酸受容体 $\delta 2$ 、 $\epsilon 2$ 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. (ステロイドパルス有効例)

2. Ito H, et al., A case of acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures, presenting autoantibody to glutamate receptor GluR2, Brain & Development, 2005; 27: 531-534. (ステロイドパルス有効例)
3. Mochizuki Y, et al., Acute limbic encephalitis: a new entity?, Neuroscience Letters, 2006 ; 394 : 5-8. (剖検例)
4. 石田 博, 他, 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.
5. Miyazaki M, et al., Encephalitis of unknown etiology with anti-GluR2 autoantibody, showing divergent neuroradiologic and clinical findings, Eur Neurol 2007; 57: 111-113.
6. Yoshino A, et al., Limbic encephalitis with autoantibodies against the glutamate receptor epsilon 2 mimicking temporal lobe epilepsy, Psychiatry and Clinical Neurosciences, 2007; 61: 335.
7. Saito Y, et al., Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures: case reports of this unusual post-encephalitic epilepsy, Brain & Development, 2007 : 29 : 147-156.

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
(H17-こころ一般-017) 連絡先 (検体送付前にメールでご連絡ください)

研究者名	研究者所属施設	Tel・Fax・E-mail
高橋幸利	独立行政法人国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター (臨床研究部)	054-245-5446 054-247-9781 takahashi-ped@umin.ac.jp

班員名簿

研究者名	所属
高橋幸利	国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター
森 寿	国立大学法人富山大学大学院医学薬学研究部 分子神経科学
湯浅龍彦	国立精神神経センター国府台病院、神経内科
森島恒雄	岡山大学大学院医歯学総合研究科病態機構学 小児医科学
犬塚 貴	岐阜大学大学院医学研究科 神経内科・老年学分野
岡本幸市	群馬大学医学部神経内科学講座
梶 龍兒	徳島大学医学部附属病院高次脳神経診療部
熊本俊秀	大分大学医学部脳・神経機能統御講座 (内科学第三)
栗山 勝	福井大学第2内科 (神経内科)
庄司紘史	国際医療福祉大学リハビリテーション学部
田中恵子	独立行政法人国立病院機構 西新潟中央病院 統括診療部・神経内科
中島健二	鳥取大学教授医学部附属脳幹性疾患研究施設脳神経内科部門
古川 漸	山口大学大学院医学系研究科 小児科学分野
細矢光亮	福島県立医科大学医学部小児科

<資料3> 2008年度第1回画像検討会議報告

日時：2008年5月16日（金曜日）17：30～18：30

場所：第49回日本神経学会総会会場内

パシフィコ横浜 会議センター 5階 514会議室

検討結果：

1. 診断基準の作成の進め方

自己免疫介在性急性非ヘルペス性脳炎（脳症）/辺縁系脳炎（脳症）として診断基準を作成していく。

通常のウィルス性一次性脳炎は除外する。

傍腫瘍性（卵巣奇形腫など）は含む。

2. 画像所見に関する診断基準

熊本・岡本班員のところで検討していただき、神経感染症学会時（10月11日夕刻）に佐々木先生をお招きして、全員でさらに検討する。

画像の拡がり方などをパターン化できるといい。

佐々木先生の標準化した方法で判定する。

前方視的には診断してあげるHPサイトを作成できるといい。

3. 急性期臨床症状に関する診断基準

症状の経過を、前駆期、精神症状期、呼吸抑制期・・・などのようにまとめられないか？

おおよその自然経過日数を各時期毎に提示。

画像・バイオマーカーなどから自己免疫介在性脳炎を分類した上で、分類ごとに症状を多変量解析して症状の意義をまとめる。

4. 免疫バイオマーカーに関する診断基準

早期診断を志向して担当の班員のところで検討

VGKC・NAE・GluR抗体などを進めていく。

サイトカイン・MMP9なども市山班員にて行っていく。

5. 治療マニュアル作成

- これまでのデータについての後方視的検討

治療の有効性の判定根拠が乏しい

岡本班員にデータをお送りして検討していただく。

- 先駆的治療

Dalmauさんの講演にあったリツキシマブ・サイクロフォスファミド

ドなどは副作用の問題があつて、今すぐには導入困難。

6. 今後の計画

Dalmauさんを精神保健財団招待Grantに応募して招待し、臨床情報を交換し、NMDAR脳炎について検討する。
卵巣奇形腫診断の問題があり、婦人科の画像専門家の参加を検討していく。

ご参加：

班員：湯浅先生、岡本先生、熊本先生、高橋

〒420-8688静岡市葵区漆山886
国立静岡てんかん・神経医療センター
臨床研究部長・小児科
高橋幸利

Tel: 054-245-5446 Fax: 054-247-9781

E-mail: takahashi-ped@umin.ac.jp

<資料4> 2008年度第2回画像検討会議報告

2008年9月23日

鎌ヶ谷総合病院にて

参加者：湯浅、岡本、田代、熊本、岡崎、高橋、小田蔵、泊、服部、今井(敬称略)

1. 症例検討：大分大学、熊本先生、岡崎先生

これまでに研究班で集積できた46症例のMRI画像について、あらかじめ検討いただいて、所見・問題点などを報告していただいた。(報告の詳細は報告書では割愛)。

2. 症例検討：群馬大学症例—岡本、田代先生

- 辺縁系症候を示し原因が確立できなかった脳炎の自験例を検討した。
- 1例(症例1)ではウイルス感染が、他の1例(症例6)では自己免疫的機序が推定されたが証明にはいたらなかった。
- MRIの異常は5例で側頭葉内側部や前障にT2W, FLAIR, DWで高信号, T1Wで低または等信号としてみられた。記憶障害が目立つ例が多く、ステロイドパルス療法が4例で行われ、いずれも有効であった。1例を除き痙攣が後遺症として残った。
- MRIで辺縁系に異常のない5例は異常行動で始まり、記憶障害は軽度であるが高率に人工呼吸器を装着し、在院が長期にわたる重症例が多い傾向がみられた。しかし、最終的には死亡した1例を除き予後は比較的良好であった。
- 今回の検討ではMRIで異常のない例の精神症候を辺縁系の障害に由来する可能性があると考えて組み入れたが、AJFNHE(亀井)との異同を考察する上でも、辺縁系症候をもう少し吟味する必要があると思われた。

3. 研究成果

- Claustrum以外の基底核・視床などに所見の強い症例は辺縁系脳炎とは異なる臨床特徴を有することが多い
- 辺縁系脳炎といってもかなり皮質病変が見られる、また左右差ある人が多い
- 扁桃・海馬についてClaustrumに病変が出やすい
- 三つのタイプが存在：①辺縁系限局型(Claustrumを含む)、②皮質瀰漫型、③辺縁系+皮質斑状型

4. テーマ

- DWIは標準化できるが(DICOM画像があればOK)、FLAIRは個人差が大きく手作業で合わせる必要がある。先ずDWI画像の標準化を検討する。標準化後に、画像出現率、出現日を検討する。陰性例でDWI標準化を検討して本当に陰性か？検討する。
- 淡い所見の症例では0.6-2年後の経過観察画像の検討が必要(萎縮の有無)

- 脳梁病変について：DWI の画像は重ねてあるので、軸を分ければどの方向の繊維がやられているのか分かる（辺縁系、左右連絡繊維）
- 佐々木先生と相談し、萎縮の評価法を決める。
- 抗体による高信号と痙攣重積による高信号をどう見分けるか？
- FLAIR 画像をどうするか・・・深部白質とのインテンシティの比較？
- SPECT をまとめる必要あり
- 卵巣奇形腫：T2 と T2 ファットサプレッションをかけた画像が必要

4. 今後の予定

- 典型例、間違い例を HP に載せる
- 診断基準：学会との関係をどうするか？研究班の名前で来年の神経学会などで発表する

5. その他

- 辺縁系脳炎：海馬傍回には病理所見は乏しい。
- Claustrum: 脳炎で神経が落ちて病理的にもグリオーシスすることがある。

<資料5> 2008年度第3回画像検討会議報告

岩手医大佐々木真理先生をお招きして、辺縁系脳炎の画像を検討した。

日時：10月11日（土曜日）17：00～20：00

場所：アルカディア市ヶ谷（私学会館）7階-妙高の間

参加者：岩手（佐々木）、鎌ヶ谷（湯浅・根本）、国際医療（庄司）、群馬（田代）、大分（岡崎・熊本）、福井（栗山）、岐阜（木村）、富山（高野）、鹿児島（渡辺、道園、高田）、保健衛生（吉川）、清恵会（中嶋）、静岡（高橋・山崎・高山）

「スケジュール」

1. 自己免疫介在性急性非ヘルペス性脳炎（脳症）/辺縁系脳炎（脳症）の典型例の臨床経過
 - 17：00-17：10
 - 提示：高橋幸利
非ヘルペス性辺縁系脳炎の臨床経過、自己抗体、画像出現病日、予後などについて
2. 自己免疫介在性急性非ヘルペス性脳炎（脳症）/辺縁系脳炎（脳症）の典型例の画像所見
 - 17：10-17：30
 - 提示：群馬大学 田代先生
①辺縁系限局型（Clastrumを含む）、②皮質瀰漫型、③辺縁系+皮質斑状型などについて
3. 自己免疫介在性急性非ヘルペス性脳炎（脳症）/辺縁系脳炎（脳症）の疑問画像の検討
 - 17：30-18：30
 - 症例画像提示：大分大学 岡崎先生
9.23準備会議での疑問症例を岩手医大佐々木真理先生にコメントいただく
4. 拡散強調画像の標準化による検討方法
 - 18：30-19：00
 - 提示：岩手医大佐々木真理先生
佐々木先生に手順を説明していただく
5. その他
 - 19：00-19：45
 - FLAIR 画像は標準化できるか？
 - 萎縮の評価法はどうすべきか？
 - 自己抗体など自己免疫病態による海馬高信号と痙攣重積による海馬高信号をどう見分けるか？
佐々木先生にコメントをいただく

討議内容

NHALEの画像病変の特徴について

- 淡い病変が多いので、SPECTなどでrCBFが増加している部位のMRI病変は重積による変化をMRIで見ている可能性がある。てんかん（痙攣）重積による血流増加による画像変化との鑑別が重要
- 腫大していないことが特徴か？
- 強い高信号部分があると、そこに合わせた画像では淡い病変を見過ごす可能性がある
- FLAIR・DWI両方見る必要がある
- 辺縁系の淡い画像変化を判断するための一定の基準が必要

萎縮病変

- 3D-T1強調gradient echoで撮像し、斜位冠状断に再構成するのが良い

てんかん（痙攣）重積による画像変化

- 内側側頭葉のみならず、皮質にも出現しうる

FLAIR画像

- 梗塞病変は光らないが、白質病変は光りやすい（Sasaki M, et al., Neuroradiology, 2008; 50: 753-758）。
- 内側側頭葉、島は正常でも高信号となる。
- 淡い病変が多いNHALEの病変検出には優れるかもしれない。
- 淡い病変には、TR=10,000（10秒）が良い。TR=11,000の方がさらに良い。十分長いTI時間も必要（TI=2300くらい）。
- 画像表示コントラストを標準化する必要がある。たとえば、正常者の灰白質、白質をウィンドーレベルにし、その2倍をウィンドー幅にする。（TRとTIで撮像条件は最適化することができます。ただし、それに加え表示条件の最適化が必要と思われる、それには脳実質の信号で標準化する必要があるというコメントを述べさせて頂きました。今後検証が必要。：佐々木）

DWI画像

- 技師によりウィンドー幅が異なるため、誤った判断になる可能性がある。
- 脳梗塞における画像標準化が行われており、b0（ピーゼロ）画像（T2強調画像）を元に、視床の信号強度を測り、ウィンドー幅をS1とし、ウィンドーレベルを1/2×S1とする。
- 0.4Tの機器のDWI画像は評価しないほうが良い。1.5T以上の機器のみ用いる。
- DWIは正常者でも高信号となる部位がある（症例9の側頭葉外側、内側側頭

- 葉)、前頭葉内側部、島は高信号に出やすい。
- 若年者の画像ではADCが大きいので、小児では成人のウィンドーレベルの60%くらいにするといい。

今後の方針

- 典型的NHLE症例のDWIとFLAIR-DICOM画像・SPECT画像を集める。(各施設の正常者のDWIとFLAIR-DICOM画像)も集める。FLAIRもDWIも1.5T以上の機器で撮られたデータを対象とする。
- 典型的NHLE10症例のDWI-DICOM画像を用い、b0(ビーゼロ)画像で検討可能か判断する。
- 次に、FLAIR画像のTI・TR時間を検討する。

参考:

厚生労働省平成17年度循環器病研究委託費17公-3急性期脳梗塞におけるCT,MRI検査の標準化に関する研究班

<http://assist.umin.jp/>

拡散強調画像表示の標準化

Sasaki M, Ida M, Yamada K, Watanabe Y, Matsui M. Standardizing Display Conditions of Diffusion-weighted Images Using Concurrent b0 Images: A Multi-vendor Multi-institutional Study. Magn Reson Med Sci 2007; 6: 133-137

〒420-8688静岡市葵区漆山886
国立静岡てんかん・神経医療センター
臨床研究部長・小児科
高橋幸利
Tel: 054-245-5446 Fax: 054-247-9781
E-mail: takahashi-ped@umin.ac.jp

<資料6> 2008年度第4回画像検討会議

岩手医科大学 佐々木先生をお迎えして、これまでに集積した急性辺縁系脳炎および関連症例のDICOM画像を検討し、標準化検討法を確立したいと思います。

ご多忙中恐縮ですが、よろしく申し上げます。

日時：2009年2月28日（土曜日）18：00～21：00

場所：東京ステーションコンファレンス 603会議室

<http://www.tstc.jp/index.html>

参加予定：

岩手医科大学：佐々木先生

鎌ヶ谷総合病院：湯浅先生

群馬大学：岡本先生

大分大学：熊本先生

静岡てんかん・神経医療センター：高橋幸利

会場・討議形式：

- DICOMデータ：高橋が持参します。
- 佐々木先生のPCから46型液晶ディスプレイに画像を提示していただき、検討します。

II 分担研究報告

鳥取県における辺縁系脳炎・脳症の前向き疫学調査（2008年）

分担研究者 中島 健二

鳥取大学医学部脳幹性疾患研究施設脳神経内科部門 教授

研究要旨

当研究班において、我々は鳥取県における急性辺縁系脳炎・脳症の前向き疫学調査を進めている。この度は、平成2007年9月から2008年8月までの調査報告を行った。この1年間にヘルペス性辺縁系脳炎1例、非ヘルペス性ウイルス性辺縁系脳炎1例、傍感染性辺縁系脳炎・脳症1例の計3例の辺縁系脳炎・脳症症例が登録された。傍感染性辺縁系脳炎・脳症症例は16歳・男性であり、感冒症状に引き続き頭痛、嘔吐が出現し、その後、精神運動興奮が出現し入院となった。頭部MRIでは造影効果のない卵円形の病変が脳梁膨大部に認められた。入院後、意識障害はJCS-100まで進行したものの、症状は比較的急速に改善し、2週間後のMRIにおいても脳梁病変は消失した。本症例では髄液中抗GluR ϵ 2抗体陽性が陽性であった。いわゆる可逆性脳梁膨大部病変を伴った軽症急性脳炎・脳症（MERS）の中には、辺縁系脳炎・脳症の臨床病型を呈する症例がある。今後も、鳥取県における疫学調査を進めていく。

研究協力者

和田健二：同上・講師

甲斐 太：鳥取県立厚生病院神経内科

を整備し、2007年9月から2008年8月までの期間、鳥取県における急性辺縁系脳炎を調査した。

（倫理面への配慮）

研究に際して、疫学的研究に関する倫理指針を遵守した。

A. 研究目的

本邦における急性脳炎の疫学調査は少なく、特に、近年注目されている辺縁系脳炎・脳症を対象とした疫学調査はない。我々は、2001年から2005年の鳥取県において発症した16歳以上成人例の急性脳炎患者の後ろ向き疫学調査を行い報告した¹⁾。しかしながら、病因検索のための検査が不十分な症例があり、辺縁系脳炎の病因別の分類が困難であった。2007年辺縁系脳炎調査体制を構築し、前向き調査を開始した。この度は2007年9月から2008年8月の1年間の調査について報告する。

B. 研究方法

鳥取県内の基幹病院（10病院）神経内科に辺縁系脳炎・脳症の前向き調査のための診断登録基準を送付し、辺縁系脳炎前向き調査体制

C. 研究結果

1. 辺縁系脳炎登録

2007年8月から2008年8月までに3例の急性辺縁系脳炎が登録され、その内訳は単純ヘルペス性1例、他のウイルス性1例、傍感染性辺縁系脳炎1例であった。

2. 傍感染性辺縁系脳炎の症例報告

【症例】16歳、男性。

【主訴】意識障害、精神運動興奮。

【現病歴】生来健康であった。X-4日友人との外出し帰宅後に悪寒が出現、X-3日夕方より38度の発熱、嘔気、嘔吐あり、X-2日歩行時ふらつきが出現した。X-1日近医受診し急性胃腸炎として点滴、整腸剤、制吐剤を処方

され帰宅。帰宅後わざわざ裏口から入る、テレビをボーと観ているなど普段とは状況が異なっていた。また、会話中、思うように話せなくてしきりに顔をたたいていた。X日朝も意識清明でなく自宅で静養した。夕方に家人が帰宅すると仰臥位で手足をばたつかせており、呼びかけても振り向かず応答ないため、救急車を請し病院へ搬送された。

【初診時所見】初診時、体温37.1度の他、一般身体所見上特記所見なかった。神経学的には、意識レベルJCS II桁、精神運動興奮状態で疎通性不良であった。神経学的には局所神経所見や髄膜刺激所見は認めなかった。異常行動として、頭を左右に繰返しふり、両手を口の前でまさぐるような(猫の手のような)行為と陰部をさわる行為を繰返ししていた。

【検査所見】髄液検査は、細胞数45/mm³ 蛋白88.70mg/dl 糖89mg/dlで、HSV-DNAは陰性であった。脳波は δ 波に θ 波を認めた。頭部MRIでは拡散強調画像で脳梁膨大部に卵円形の異常信号があり(図)、同病変はガドリニウム造影効果を認めなかった。

【治療経過】アシクロビルおよびステロイドパルス療法を施行した。翌日(入院2日)には意識レベルIII-100まで増悪し、相変わらず反復異常行為を認めていたが、同日夕方頃より開眼し焦点があうようになり、場所、名前については返答可能まで回復したが、覚醒レベルに変動を認めた。入院3日には意識レベルが改善し見当識良好となった。以後、脳波、髄液所見、MRI所見の改善をみとめ、X+17日退院となった。本例の入院時の髄液中に抗GluR ϵ 2-IgG抗体が陽性であった。

D. 考察

脳梁膨大部病変を伴う脳炎・脳症にはいわゆる、可逆性脳梁膨大部病変を伴った軽症急性脳炎・脳症(Clinically Mild Encephalitis/Encephalopathy with a Reversible Splenial Lesion: MERS)という概念がある。10歳以下の小児多く、次いで10~20代の若年者の報告が多い。成人では59歳の初老期の報告もある。臨床症状: 発熱、頭痛、嘔吐、意識障害、痙攣などであるが、

脳炎・脳症症状を呈するものから髄膜炎症状のみの場合もあり、症状は比較的多彩である。頭部MRIでは卵円形あるいは不正形の脳梁膨大部病変を認め、この病変には造影効果はない。病因としては不明とされるものが多いが、インフルエンザ、ロタ、アデノ、ムンプス、麻疹、帯状疱疹といったウイルスの他に、レジオネラ菌、大腸菌、肺炎球菌といった最近感染症による症例も報告されている。経過は良好で1ヶ月以内にほぼ改善し、特に1週間以内に寛解する症例が多い。

本症例は画像上、MERSの範疇に入る脳炎・脳症と思われるが、辺縁系脳炎の臨床症状を呈し、更に、抗GluR ϵ 2抗体が陽性であった。

【結語】抗グルタミン酸受容体抗体が関与する脳炎・脳症にはMERSという臨床像を呈する症例の存在が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Wada-Isoe K et al. Epidemiological study of acute encephalitis in Tottori Prefecture, Japan. *Eur J Neurol*. 2008; 15(10): 1075-9.
- 2) Imamura K et al. Increased plasma Matrix Metalloprotease-9 levels in migraineurs. *Headache*. 2008; 48: 135-139
- 3) 竹島多賀夫 他. 脳炎・髄膜炎による頭痛. *Mebio*. 2008; 25: 66-71
- 4) 竹島多賀夫 他. けいれん *Medical Practice*. 2008; 25: 568-573

2. 学会発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし
2. 実用新案登録

なし
3. その他



図. 頭部 MRI 拡散強調画像

新たに検索できた辺縁系脳炎の4剖検例と、浸潤するリンパ球の性状の検討

分担研究者 岡本幸市

群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学 教授

研究要旨

新たに入手できた辺縁系脳炎の4剖検例の主として海馬領域を病理組織学的に検討した。さらに、主に悪性腫瘍に伴う辺縁系脳炎においてCD8陽性T細胞の関与が指摘されているので、8例の辺縁系脳炎の海馬領域に浸潤するリンパ球（B細胞、T細胞、CD8陽性T細胞）とCD68陽性マクロファージを免疫組織学的に検討した。4剖検例では、神経細胞脱落、浮腫、gliosisやリンパ球浸潤の程度は症例によって異なっており、まだ辺縁系脳炎の病理学的特徴を明確にできていない。海馬領域におけるCD68陽性マクロファージの増加は8例全例で著明であったが、浸潤しているリンパ球ではB細胞よりT細胞が多かった。海馬CA1の実質内に浸潤しているリンパ球ではCD8陽性T細胞が比較的多くみられ、悪性腫瘍を伴わない辺縁系脳炎でもCD8陽性T細胞は病変形成に関与している可能性があると考えられた。

協力研究者：西村美穂¹、谷川健²、西口明子³、並木眞生⁴、望月葉子⁵、濱野忠則⁶、栗山勝⁶、坂野晴彦⁷、吉田眞理⁸、高玉真光⁹、鈴木豊¹⁰、高橋幸利¹¹（1：聖マリア病院小児科、2：聖マリア病院病理部、3：立川相互病院神経内科、4：立川相互病院病理科、5：都立神経病院検査科、6：福井大学第2内科、7：名古屋大学神経内科、8：愛知医大加齢研神経病理、9：老年病研究所附属病院、10：伊勢崎市民病院病理、11：静岡てんかん・神経医療センター）

A. 研究目的

新たに検索できた辺縁系脳炎の4剖検例の主として海馬領域を病理組織学的に検討する。さらに、主に悪性腫瘍に伴う辺縁系脳炎においてCD8陽性T細胞の関与が指摘されているので、海馬領域に浸潤するリンパ球の性状を免疫組織学的に検討

する。

B. 研究方法

新たに入手できた辺縁系脳炎の4剖検例の主として海馬領域を病理組織学的に検討した。前回までに報告してきた辺縁系脳炎を含む8例の海馬領域のパラフィン包埋切片に対して、抗ヒトCD3ウサギポリクロナール抗体（T細胞）（DAKO, 1:100）、抗ヒトCD20マウスモノクロナール抗体（B細胞）（DAKO, 1:800）、抗ヒトCD8マウスモノクロナール抗体（サブプレッサー/細胞障害性T細胞）（DAKO, 1:200）、抗ヒトCD68マウスモノクロナール抗体（マクロファージ）（DAKO, 1:100）を用いて免疫染色し、出現しているリンパ球の性状を検討した。対照としては虚血による海馬病変のみられた11剖検例などを用いた。

C. 研究結果

症例 1: 14 歳女性 (聖マリア病院例), 発熱, 意識障害, けいれん, 口唇ジスキネジアなどがみられ, 全経過 15 日で死亡. 髄液細胞数 29, 蛋白 16. 発症日と 10 日後で測定した GluR 抗体は陰性であった. 入院時の MRI では異常はなかったが, 死亡前日の MRI では側頭葉に T2 強調画像で高信号がみられた. 剖検では海馬領域には浮腫と神経細胞脱落が主で, gliosis やリンパ球浸潤はほとんどみられなかった.

症例 2: 76 歳女性 (立川相互病院例), 全経過 4 ヶ月で, 西口らが神経感染症学会 (2007) で報告した例である. MRI では海馬, 扁桃核, 前障に異常がみられた. 剖検では海馬領域に神経細胞脱落と gliosis がみられ, 血管周囲のリンパ球浸潤も比較的多く認められた.

症例 3: 59 歳女性 (神経病院例), 望月らがすでに報告している例 (Neurosci Lett, 2006) で, 全経過 12 日で死亡. MRI では側頭葉内側, 前障に FLAIR で高信号がみられていた. 剖検では海馬と扁桃核で神経脱落, 細胞浸潤, 毛細血管の増加などが目立った.

症例 4: 39 歳女性 (福井大例), 2007 年の当班会議で濱野らが報告した例で, 全経過 76 日. MRI では異常所見はみられていない. 海馬領域では神経細胞脱落と gliosis, 小血管周囲に軽度のリンパ球浸潤がみとめられた.

表 1 は今回海馬領域の B 細胞, T 細胞, CD8 陽性 T 細胞, マクロファージなどの検討が出来た症例の一覧である. 罹病期間 (経過) 順に並べてある. 症例 2 では卵巣嚢腫, 症例 8 では肺癌 (小細胞癌) がみられ, 症例 5 では卵巣奇形腫の手術歴があった. 海馬領域における CD68 陽性マクロファージの増加は 8 例全例で著明であったが, リンパ球浸潤, 神経細胞脱落, 浮腫や gliosis の程度は症例によって異なっていた. 浸潤しているリン

パ球では B 細胞より T 細胞が多かった. 海馬 CA1 の実質内に浸潤しているリンパ球では CD8 陽性 T 細胞が比較的多くみられた. 対照の虚血に伴う海馬病変では壊死部や小血管周囲に CD8 陽性 T 細胞細胞がみられる例があったが, その程度と頻度は辺縁系脳炎に比べて軽度であった.

D. 考察

今回, 臨床的に辺縁系脳炎と考えられる症例をさらに 4 例検討できたが, 神経細胞脱落, 浮腫, gliosis やリンパ球浸潤の程度は症例によって異なっており, まだ辺縁系脳炎の病理学的特徴を明確にできていない. 今後, 悪性腫瘍に伴う傍腫瘍性辺縁系脳炎の海馬病変とも比較検討することにより, 辺縁系脳炎の中核病変を明らかにする必要がある.

主に悪性腫瘍に伴う辺縁系脳炎において CD8 陽性 T 細胞の関与が指摘されているので, 海馬領域に浸潤するリンパ球の性状を免疫組織学的に検討したが, 悪性腫瘍を伴わない辺縁系脳炎でも海馬 CA1 の実質内に CD8 陽性 T 細胞が比較的多く浸潤しており, 海馬領域の病変形成に CD8 陽性 T 細胞が関与している可能性があると考えられた.

E. 結論

海馬 CA1 の実質内に浸潤しているリンパ球では CD8 陽性 T 細胞が比較的多くみられ, 辺縁系脳炎の病変形成に CD8 陽性 T 細胞が関与している可能性がある.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Okamoto K, Yamazaki T, Banno H, Sobue G,