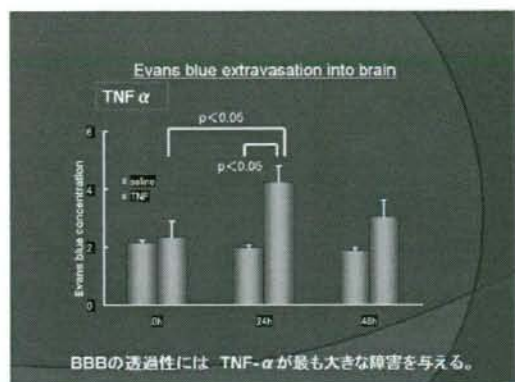
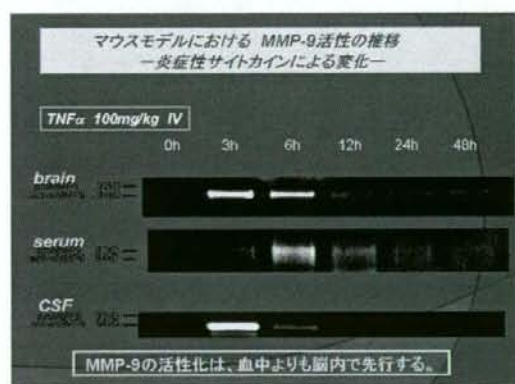


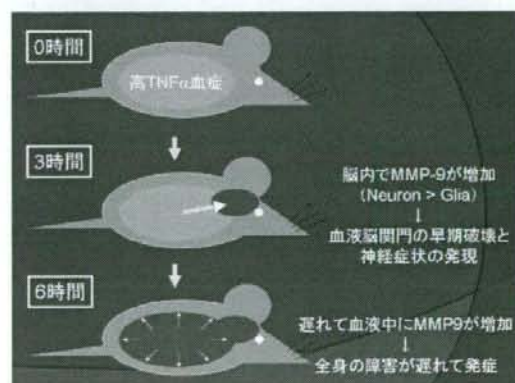
TNF- α によるextravasationの変化



TNF- α によるMMP-9の活性化



D. 考察



E. 結論

インフルエンザ脳症で、なぜ神経症状が先行するのか?を検討し、TNF- α による脳のMMP-9活性化が関与していることを見出した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Ishida T, Obata Y, Ohara N, Matsushita H, Uenaka A, Sato S, Uenaka A, Saika T, Miyamura T, Chayama K, Nakamura Y, Wada H, Yamashita T, Morishima T, Morishima T, Old LJ, Nakayama E. Identification of the HERV-K gag antigen in prostate cancer by SEREX using autologous patient serum and its immunogenicity. *Cancer Immunity*, 13(8), 15, 2008.
- Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Suzuki M, Tsuji T, Fukumoto Y, Nakata T, Watanabe K, Morishima T. Callosal lesions and delirious behavior during febrile illness. *Brain&Development*, 31, 158-162, 2009.
- Yamashita N, Chayama K, Miyamura T, Wada T, Maruyama H, Washio K, Miyai T, Morishima T. Longitudinal analysis of Epstein-Barr virus-associated illness. *Pediatrics International*, 50, 388-391, 2008.
- Nagao T, Morishima T, Kimura H, Yokota S, Yamashita N, Ichiyama T, Kurihara M, Miyazaki C, Okabe N. Prognostic factors in influenza-associated encephalopathy. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 27(5), 384-389, 2008.
- Miyamura T, Chayama K, Wada T, Yamaguchi K, Yamashita N, Ishida T, Washio K, Morishita N, Manki A, Oda M, Morishima T. Two cases of chronic active Epstein-Barr virus infection in which E

- BV-specific cytotoxic T lymphocyte was induced after allogeneic bone marrow transplantation. *Pediatr Transplantation*, 12, 588-592, 2008.
6. Okumura A, Kidokoro H, Itomi K, Maruyama K, Kubota T, Kondo Y, Itomi S, Uemura N, Natsume J, Watanabe K, Morishima T. Subacute encephalopathy:clinical features, laboratory data, neuroimaging and outcomes. *Pediatric Neurology*, 38 (2), 111-117, 2008.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
2009年3月18日現在なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

非ヘルペス性辺縁系脳炎と診断された患者髄液における HSV 以外のヒトヘルペスウイルス検出状況

分担研究者 吉川哲史
藤田保健衛生大学医学部、准教授

研究要旨

ヘルペス脳炎は臨床医の認識も高く、脳炎を疑われた場合には一般に PCR 法による髄液中単純ヘルペスウイルス (HSV) DNA 検索が行われる。HSV 感染が否定された非ヘルペス性脳炎の中には、様々な病因による脳炎が含まれており、その中には臨床経過、神経放射線学的検査から辺縁系脳炎と診断される一群がある。一方、移植後辺縁系脳炎の病因としてヒトヘルペスウイルス 6 型 (HHV-6) の関与が注目されている。そこで、近年度の研究では、免疫学的に正常と考えられる非ヘルペス性脳炎患者髄液中から、HSV 以外のヒトヘルペスウイルス DNA 検出を試みた。国立静岡てんかん・神経医療センターに検索依頼のあった非ヘルペス性辺縁系脳炎患者 32 名の髄液を検体として、リアルタイム PCR 法により varicella-zoster virus (VZV)、HHV-6、HHV-7、cytomegalovirus (CMV)、Epstein-Barr virus (EBV) の 5 種類のヒトヘルペスウイルス DNA 量を測定した。32 検体中 VZV、HHV-6、HHV-7、CMV DNA 陽性検体はなかった。1 検体で 1184 コピー/ml の EBV DNA が検出された。EBV が検出された患者は、臨床的に伝染性単核症の症状を欠き、EBV の関与は考慮されていなかった。よって、非ヘルペス性辺縁系脳炎の患者においては、髄液中の他のヘルペスウイルスの存在について、リアルタイム PCR 法によるウイルス DNA スクリーニングを行うことは重要と考えられた。

A. 研究目的

ヘルペス脳炎は臨床医の認識も高く、脳炎を疑われた場合には一般に PCR 法による髄液中単純ヘルペスウイルス (HSV) DNA 検索が行われる。HSV 感染が否定された非ヘルペス性脳炎の中には、様々な病因による脳炎が含まれており、その中には臨床経過、神経放射線学的検査から辺縁系脳炎と診断される一群がある。最近、移植後辺縁系脳炎の起因病原体として、human herpesvirus 6 (HHV-6) の重要性が注目されている。そこで本研究では、免疫学的に正常と考えられる宿主に発症した非ヘルペス性辺縁系脳炎における、varicella-zoster virus (VZV)、HHV-6、HHV-7、cytomegalovirus (CMV)、Epstein-Barr virus (EBV) の役割を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

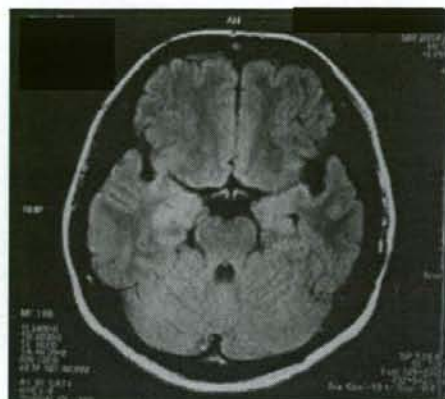
国立静岡てんかん・神経医療センターに検索依頼のあった非ヘルペス性辺縁系脳炎患者 32 名（男性 12 名、女性 20 名、年齢：5 歳～83 歳）の髄液 32 検体を対象とした。髄液 200 μ l から DNA を抽出し、リアルタイム PCR 法により VZV、HHV-6、HHV-7、CMV、EBV の 5 種類のヒトヘルペスウイルス DNA 量を測定した。

C. 研究結果

32 検体中 VZV、HHV-6、HHV-7、CMV DNA 陽性検体はなかった。1 検体で 1184 コピー/ml の EBV DNA が検出された。EBV DNA 陽性となった患者は 36 歳の女性。頭痛を主訴に依頼医を受診、同時に傾眠傾向を認め入院。約 1 週間同様の症状が持続、第 10 病日から記憶障害が出現、MRI では海馬領域に異常信号を認めた (図 1.)。髄液中の HSV DNA については検索されており、陰性が確認されるまでアシクロビルが投与さ

れていた。抗ウイルス療法に加え、 γ グロブリン大量療法、ステロイドパルス療法も実施され、約1ヵ月間の入院の後、後遺症なく退院していた。

図1. EBVによる辺縁系脳炎症例に認められたMRIでの海馬異常所見



D. 考察

リアルタイムPCR法によるHSV以外のヒトヘルペスウイルスDNA検索により、非ヘルペス性辺縁系脳炎の患者において、EBV感染によると思われる症例が見つかった。PubMedによる検索では、EBVによる辺縁系脳炎は2001年にRiemer Gらが報告した2例のみである。2例は17歳と22歳のいずれも男性患者で、神経症状として記憶障害を伴っており神経放射線学的検査にて海馬に異常所見を認めている。1例は典型的な伝染性単核症の症状を伴っているが、もう1例はそのような症状を欠き血清診断により確定診断されている。今回の症例も伝染性単核症類似の症状は認められておらず、主治医はEBVの関与を疑うことができなかったことと思われる。よって、非ヘルペス性辺縁系脳炎の患者においては、髄液中の他のヘルペスウイルスの存在について、今回我々が用いたようなリアルタイムPCR法によるウイルスDNAスクリーニングを行うことは重要と考えられる。

また今回の32名の患者は、診療録の記載を見る限りいずれも免疫学的に正常な患者と推測される。解析対象が32例と少ないものの、HHV-6 DNAが検出された症例は1例もなかった。よって、移植後の辺縁系脳炎においてはHHV-6が関与する報告が多いが、免疫学的に正常な患者においてはHHV-6関与の可能性は低いと考えられる。

E. 結論

非ヘルペス性辺縁系脳炎の患者32名について、HSV以外の5種類のヒトヘルペスウイルスについて検索した結果、EBV感染によると思われる症例が1例見つかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

吉川哲史、高橋幸利

非ヘルペス性辺縁系脳炎と診断された患者髄液におけるHSV以外のヒトヘルペスウイルス検出状況

第13回日本神経感染症学会

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当せず

辺縁系脳炎の画像及び臨床所見の検討：自検例 14 例の検討

分担研究者 熊本 俊秀

大分大学医学部 教授

研究要旨

辺縁系脳炎における画像所見と臨床所見との関連を明らかにする目的で、過去 8 年間に当科に入院し、臨床的に辺縁系脳炎と診断された 14 症例について、頭部 MRI 画像での異常所見の分布パターンより 4 群に分類し、発症年齢、性別、症状、髄液所見、後遺症、予後について検討した。病変を広範囲に認める群では、臨床症状が重症で、後遺症を残しやすく予後不良であった。一側の大腦のみに病変を認める群では、病初期より辺縁系症状に加え、後頭葉や頭頂葉の局所症状が認められ、後遺症としても残存した。辺縁系のみに病変を認める群では、非感染症状や辺縁系症状を認め、症例は少ないが、全例で抗 GluR ϵ 2 抗体は陽性であった。画像所見に異常を認めない群では、若年発症の傾向を示し、臨床経過は様々で予後は良好であった。辺縁系脳炎の異常画像所見は、抗 GluR ϵ 2 抗体陽性例で出現しやすく、異常所見の分布パターンと臨床所見の症候、重症度、予後とは概ね関連性がみられたが、抗 GluR ϵ 2 抗体との関連性は明らかではなかった。

共同研究者

岡崎敏郎、増田曜章、迫祐介、中村憲一郎、花岡拓哉、荒川竜樹、木村成志（大分大学医学部総合内科学第 3 講座）、高橋幸利（国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター）

頭頂葉に認める群（以下、一側限局群）、3) 辺縁系のみに限局する群（以下、辺縁系限局群）、4) 画像に何ら所見を認めない群（以下、所見なし群）の 4 群に分類し（図 2）、臨床及び検査所見について検討した。検討した項目は当班会議で作成した“急性辺縁系脳炎症例登録基準”の「調査登録表（案）」に記載された「発症年齢」、「性別」、「亜群の診断」、「前駆症状」、「初発神経症状」、「神経症状出現までの日数」、「経過中の症状」、「髄液所見」、「後遺症」、「予後スコア」、「Barthel index」、「てんかんスコア」、「精神症状スコア」、「知的障害スコア」、「記憶障害スコア」、「運動機能スコア」である。GluR については、測定した時期を問わず、経過中に血清または髄液のうちいずれかが陽性であれば「陽性」とした。

A. 研究目的

辺縁系脳炎では、画像上、辺縁系を中心に種々の病変がみられるが、画像所見の特徴及び画像所見と臨床所見との関連を明らかにする目的で、臨床的に辺縁系脳炎と診断され、抗 GluR ϵ 2 抗体（以下、GluR）を測定し得た症例について、頭部 MRI 画像所見と臨床所見と GluR との関連を検討した。

B. 研究方法

2000 年 6 月～2008 年 11 月の間に当科に入院し、辺縁系脳炎と診断され、血清及び髄液中の GluR をともに測定し得た 14 例（男性 7 例、女性 7 例）について検討した（図 1）。これらの症例について頭部 MRI の DWI または FLAIR 画像を基に、異常所見の有無及び分布状況から、1) 両側性に辺縁系～側頭葉、前頭葉下面と広範囲に認める群（以下、広範群）、2) 一側の側頭葉及び後頭葉、

C. 研究結果

14 例の背景は、男性 7 例、女性 7 例で、男女の比率は、各年代でほぼ同じであった。年齢は 22～81 歳、平均 51 ± 17.6 歳であった。血清、または髄液中の GluR は 14 例中 8 例で陽性であった。年代別では 60 歳台を除き全年代に認められた。

頭部MRIでの異常所見の4つのパターンの内訳は、各々広範群3例、一側限局群2例、辺縁系限局群2例で、所見なし群は7例であった。

画像パターン別の検討では、平均発症年齢は広範群63歳、一側限局群66.5歳、辺縁系限局群58歳に比べ、所見なし群は40歳と年齢が若年であった。性別では、一側限局群では全例が男性で、反対に辺縁系限局群では全例が女性であった。症例数が最も多い所見なし群では男性と女性はほぼ同数で性差はなかった。亜群の診断では、広範群では一次感染性(単純ヘルペス脳炎)、傍感染性及び先行感染症状を伴わないその他の亜型を各々1例認めた。一側限局群では、2例とも何らかの感冒症状に続いて発症した傍感染性であった。辺縁系限局群では1例はその他の亜型で、他の1例は原田病に伴った辺縁系脳炎であった。所見なし群では前縦隔奇形腫に伴う傍腫瘍性を1例のみ認めたが、他はすべて傍感染性であった。

前駆症状は、全体では頭痛、発熱、感冒症状が多く認められたが、辺縁系限局群では倦怠感や食欲低下などの非感染性の全身症状が多く、所見なしでは消化器症状やめまいもみられた(図3)。前駆症状の出現から神経症状の出現までの日数は、辺縁系限局群を除く他の3群では、4日前後であったが、辺縁系限局群では8.5日と他の群に比べ遅かった(図4)。初発神経症状は、広範群では全例がけいれんを伴い、意識障害や行動異常もみられた。一側限局群では意識障害、見当識障害に加え、後頭葉病変に伴う半盲が2例とも認められた。辺縁系限局群では辺縁系病変を反映し、記名力低下を2例とも認め、その他にも不安などの精神症状もみられた。所見なし群では辺縁系症状が認められたが、意識障害はなく、尿閉など非辺縁系症状で発症している症例もあった(図5)。

経過中の症状は、広範群ではけいれんと意識障害が3例とも認められ、うち2例ではけいれんコントロールのためミタゾラム持続投与と人工呼吸管理を要した。一側限局群では半盲や失明など後頭葉、頭頂葉病変を反映した症状を主に認めた。辺縁系限局群では記名力低下と精神症状のみを認めた。所見なし群では様々な辺縁系症状に加え、対麻痺や小脳失調、眼振なども

みられており、辺縁系症状を認めるものの症状は多彩であった(図6)。広範、一側限局、辺縁系限局の各群では、髄液中の細胞数または蛋白の増多は軽度であったが、所見なし群ではこれらとともに中等度から高度に増加した。血清、または髄液中のGluRIは、各群とも症例により測定時期が異なるものの、画像所見のない群(陽性率、33.3%)よりも異常画像所見を認めた群(陽性率、66.7%)で陽性率が高かった。特に辺縁系症状が顕著で、画像所見も辺縁系に限局性病変を認める辺縁系限局群の2例では、いずれも血清または髄液中のIgM型のGluRIが陽性であった(図7)。

後遺症は、いずれの画像群でも経過中に顕著であった症状が後遺症として残存した。特に広範群ではてんかんと健忘、一側限局群では半盲や失明、辺縁系限局群では精神症状がみられた。また、広範群では3例とも同様の後遺症をきたし、所見なし群では1例にてんかんを後遺症として認めるのみであった。すなわち、画像所見の有無及び病変の分布パターンと後遺症の有無との間に関連性があると考えられた。

予後は、辺縁系脳炎を反映して精神症状スコアや記憶障害スコアの低下が各画像群とも認められたが、予後スコアは、後遺症が最も多い広範群で予後が悪く、所見なし群では全体的に予後が良い傾向を認めた(図8)。

D. 考察

今回の検討では、辺縁系脳炎と診断された症例の画像所見の病変の分布パターンの特徴を明らかにし、各分布パターン別に臨床所見、検査所見の検討を行った。その結果、広汎性に異常画像所見を認める広範群では、意識障害やけいれん重積状態などを伴い、概して臨床症状が重篤で、また、後遺症を多く認めた。一側の辺縁系以外に後頭葉や頭頂葉にも病変を認める一側限局群では、当然のことながら辺縁系症状に加え、後頭葉や頭頂葉の局所症状が病初期より認められ、後遺症として残存した。辺縁系のみ有病変を認める辺縁系限局群では辺縁系症状が顕著であった。画像所見に何ら異常を認めない群では若年発症の傾向があり、臨床経過は様々であったが、予後は良好であった。概し

て、画像所見で認められる病変部位と臨床所見は一致し、広範性病変を示すものは辺縁系症状を基盤としながらも全脳炎の病像を呈し、限局性脳炎像を示す辺縁系にのみ病変を示す群に比べ、臨床症状は多彩で、重篤、かつ後遺症を残しやすかった。岡本らの検討でも、頭部MRIで病変を認めた辺縁系脳炎の5例中4例に後遺症として痙攣を認め、MRIで何ら病変を認めなかった5例では1例を除き予後良好であった¹⁾。以上より、本研究では、臨床症状及び後遺症の有無と重症度とは、画像所見で示される異常所見の広がりに関連があることが示唆され、これらの点から辺縁系脳炎における画像所見は、後遺症を含めた予後を推測する尺度として有用であると思われる。

GluRは、辺縁系脳炎発症時に血液中に生じたGluRが血液脳関門の破綻などにより中枢神経に至りGluR ϵ 2分子の細胞外ドメインに作用し、急性期脳炎症状に関与する病態が考えられている²⁾。事実、てんかん発作頻度、記憶障害の後遺症の程度はGluR陽性例で有意に重症であることが報告されている³⁾。本研究では、血清、または髄液中のGluRは、14例中8例が陽性であり、そのうち6例はMRIで異常所見を認めた症例であった。しかし、病変の広がりやGluRとの相関は明らかではなかった。すなわちGluR陽性例は、画像で異常所見を示す率が高いが、臨床症状及び後遺症の有無と重症度とは、必ずしも血清、または髄液中のGluRの有無とは相関している印象はなかった。

頭部MRIで示される異常所見は、必ずしも脳炎の炎症病変を反映したものとは限らず、けいれん発作に伴うMRI信号変化の可能性もあり、一方、急性期に画像病変を認めない例でも、慢性期フォローのMRIで辺縁系の萎縮が認められる場合もある。また、けいれん重積に伴う細胞死によって、後遺症として二次性のてんかんを残すこともある。従って、辺縁系脳炎でみられる画像所見は、GluRなどが関与した炎症の病態自体とけいれん発作に伴う非炎症性変化などが混在している可能性があり、その病態については今後も検討が必要である。

E. 結論

辺縁系脳炎の頭部MRI所見は、異常病変の分布パターンから4群に区別され、異常画像所見は、GluR陽性例が多く、異常所見の分布パターンと臨床所見の症候、重症度、予後とは概ね関連性がみられたが、GluRとの関連性は明らかではなかった。

参考文献

- 1) 岡本 幸市：当科で経験した非ヘルペス性辺縁系脳炎、急性脳炎のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明から新たな治療法確立に向けた研究。平成17年度報告書。2006。P41-44。
- 2) 高橋 幸利：急性脳炎のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明から新たな治療法確立に向けた研究。平成17～19年度総合報告書。2008。P1-18。
- 3) 高橋 幸利：グルタミン酸受容体自己免疫のスクリーニングと臨床評価—急性脳炎・脳症後の後遺症病態と抗GluR ϵ 2抗体—。平成17～19年度総合報告書。2008。P48-55。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 1) 論文発表
1) 熊本俊秀：筋肉サルコイドーシスの臨床と筋の崩壊機構。日サ会誌 2008;28:25-31。
2) 熊本俊秀：傍腫瘍性神経症候群：筋の障害。日内会誌 2008;97:1784-1789。
3) 増田曜章、木村成志、石橋正人、高橋幸利、熊本俊秀：髄液抗グルタミン酸受容体 \cdot 2抗体陽性の非ヘルペス性急性辺縁系脳炎を伴った Vogt-小柳-原田病の1例（投稿中）。
- 2) 学会発表
1) 岡崎敏郎、木村成志、増田曜章、迫 祐介、花岡拓哉、荒川竜樹、熊本俊秀、森重真毅、藤木 稔、中村憲一郎：脳アミロイドアンギオパチーに伴う巨細胞性血管炎の1例。第26回日本神経治療学会総会、2008.6.26、横浜。

- 2) 花岡拓哉、増田曜章、岡崎敏郎、迫 祐介、木村成志、荒川竜樹、熊本俊秀：リュウマチ因子陽性の肥厚性硬膜炎に cyclosporin が奏効した1例、第26回日本神経治療学会総会、2008.6.26、横浜。
- 3) 増田曜章、木村成志、花岡拓哉、石橋正人、竹丸 誠、岡崎敏郎、迫 祐介、荒川竜樹、熊本俊秀：髄液抗グルタミン酸受容体・2抗体陽性の非ヘルペス性急性辺縁系脳炎を呈した Vogt-小柳-原田病の1例。第13回日本神経感染症学会、2008.10.10、東京。

- 4) 熊本俊秀、増田曜章、岡崎敏郎、荒川竜樹、折津 愈：サルコイドーシス診断基準をめぐって：神経・筋サルコイドーシスの視点から、第28回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会、2008.11.7、仙台。

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

図1

<当科での辺縁系脳炎が疑われた症例>

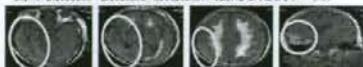
症例	年齢(歳)	性	神経症状出現(日)	初発症状	頭部MRI	CSF
1	57	女	4	けいれん	広範囲	+
2	81	男	5	けいれん	広範囲	+
3	51	男	0	けいれん	広範囲	-
4	71	男	4	半盲、意識障害	一側	+
5	62	男	3	半盲、意識障害	一側	-
6	73	女	14	記憶力低下	辺縁系のみ	+
7	43	女	3	不安感、記憶障害	辺縁系のみ	+
8	25	男	4	けいれん	なし	-
9	33	女	7	けいれん、不穏	なし	+
10	48	女	2	けいれん	なし	-
11	46	男	5	眩暈	なし	+
12	42	男	0	行動異常	なし	-
13	60	女	4	めまい	なし	-
14	22	女	1	不穏	なし	+

図2:画像パターン

(1) 辺縁系～側頭葉、前頭葉下面と広範に認めた例(広範)



(2) 一側の側頭葉・後頭葉・頭頂葉に限局した例(一側)



(3) 辺縁系のみに限局した例(辺縁)



(4) 画像所見を認めなかった例(なし)

図3:前駆症状の比較

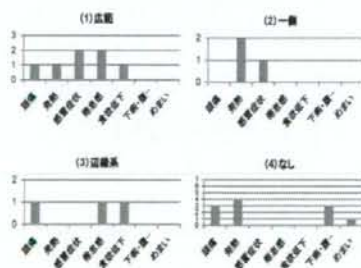


図4:神経症状出現までの日数

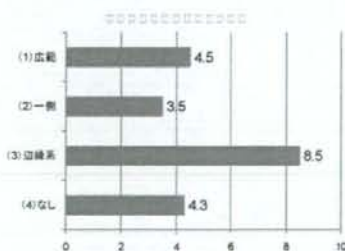


図5: 初発神経症状の比較

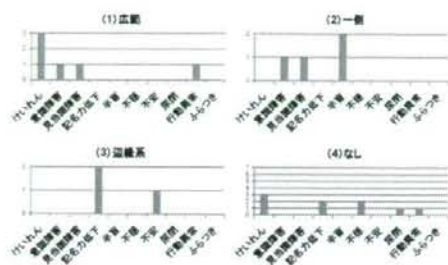


図6: 経過中の症状の比較

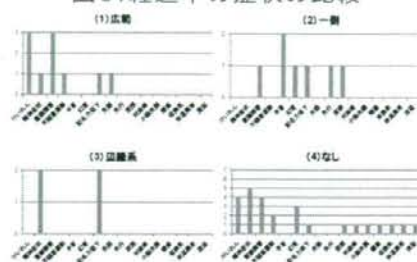


図7: 抗GuRc2抗体の比較

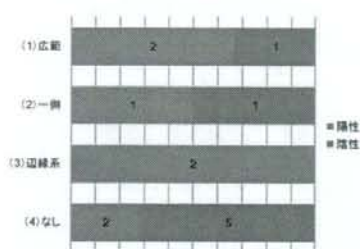
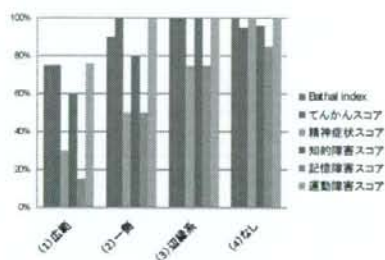


図8: 予後の比較



成人非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の治療と予後に関する検討

主任研究者 高橋 幸利^{1,2}

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長

研究要旨

成人のNPNHALEの予後は比較的良好とされているが、てんかん発作、精神症状、知的障害、記憶障害、運動障害に苦しむ症例も多い。今回我々は、予後の実態および治療と予後との関連を検討したので報告する。

ADL障害はBarthel score(20点満点)で、てんかん発作(4点満点)、精神症状(2点満点)、知的障害(5点満点)、記憶障害(2点満点)、運動障害(3点満点)の予後は、それぞれのスコアで評価した。

ADL障害は33.3%に、てんかん発作は36.2%に、精神症状は26.3%に、知的障害は39.7%に、運動障害が31.0%に見られたのに対し、記憶障害は63.2%に見られ、他の障害に比べて高頻度であった。後遺障害の程度をスコアの平均(平均±SD)の満点に対する割合(平均/満点%)で評価すると、ADL7.8±4.7(89%)、てんかん発作3.4±0.9(85%)、精神症状1.7±0.6(85%)、知的障害4.1±1.4(82%)、記憶障害1.2±0.8(60%)、運動障害2.5±0.9(83%)であった。パルス治療の有無でADL障害、てんかん発作、精神症状、知的障害、記憶障害、運動障害の予後に有意差はなかったが、早期治療で精神症状が良い傾向があり、急性期入院日数が短縮した。IVIG治療が早期に行われるとADL・運動障害・てんかん発作予後が良い傾向を示し、急性期入院日数が短縮した。抗GluRe2抗体陽性群では、パルス治療の方がIVIGより有意にてんかん発作予後が良好であった。

発病初期にパルス治療>IVIG治療を行うことで、予後が改善する可能性があり、今後の多数例での検討が必要である。

研究協力者：山崎悦子¹、久保田裕子¹、藤原建樹¹、池田浩子¹、今井克美¹、大谷早苗¹、高橋宏佳¹、美根潤¹、池上真理子¹、向田壮一¹、高山留美子¹、(国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター¹、岐阜大学医学部小児病態学²)

A. 研究目的

我々は、辺縁系症状で神経症状が始まった15歳以上の非傍腫瘍性非ヘルペス性急性辺縁系脳炎(non-paraneoplastic, non-herpetic acute limbic encephalitis, NPNHALE)について抗GluRe2抗体を検討し、血液中にできた抗GluRe2抗体が血液脳関門の破綻などにより中枢

神経系に至り何らかの急性期脳炎症状に寄与するが、回復期・慢性期になると血液脳関門の回復により髄液中から消失する病態仮説を考えている。成人のNPNHALEの予後は比較的良好とされているが、てんかん発作、精神症状、知的障害、記憶障害、運動障害に苦しむ症例も多い。今回我々は、予後の実態および治療と予後との関連を検討したので報告する。

B. 研究方法

【対象】抗GluRe2抗体測定目的で臨床情報ならびに血清・髄液などの検体送付を受けた急性脳炎・脳症関連541症例から、腫瘍合併例、再発例、慢性例、膠原病合併例、インフルエンザ脳

症、単純ヘルペスウイルスPCR陽性例などを除き、辺縁系症状で神経症状が始まった15歳以上のNPNHALE 86例を対象とした。全長GluRe2蛋白を抗原としたイムノブロット法抗GluRe2抗体により、血清・髄液ともに陰性の陰性群(22例)、髄液陽性の陽性群(49例)、血清のみ陽性の血清陽性群(15例)に分類した。

【方法】ADL予後はBarthel score(20点満点)で、てんかん発作(4点満点)、精神症状(2点満点)、知的障害(5点満点)、記憶障害(2点満点)、運動障害(3点満点)の予後は、それぞれのスコアで評価した(表1)。スコアが満点でない場合を後遺症ありとした。

(倫理面への配慮)

倫理委員会にて承認された方法で同意を得た後、匿名化して症例情報・検査結果を検討した。

C. 研究結果

1. NPNHALE後遺症の実態

陰性群+陽性群+血清陽性群合わせた全体(86例)で後遺症の有無を見ると、ADL障害は33.3%に、てんかん発作は36.2%に、精神症状は26.3%に、知的障害は39.7%に、運動障害が31.0%に見られ、これらの後遺障害の頻度は約30%であった。一方、記憶障害は63.2%に見られ、他の障害に比べて高頻度であった(図1)。陽性群ではてんかん発作・精神症状・記憶障害が陰性群より高頻度であったのに対し、運動機能障害は少なかったが、有意差はなかった。

障害の程度をスコアの平均(平均±SD)(平均/満点%)で評価すると、ADL(20点満点)= 7.8 ± 4.7 (89%)、てんかん発作(4点満点)= 3.4 ± 0.9 (85%)、精神症状(2点満点)= 1.7 ± 0.6 (85%)、知的障害(5点満点)= 4.1 ± 1.4 (82%)、記憶障害(2点満点)= 1.2 ± 0.8 (60%)、運動障害(3点満点)= 2.5 ± 0.9 (83%)であった。これらの障害の程度は、陽性群と陰性群で有意差がなかった。

2. NPNHALEのバルス治療と予後

陽性群・陰性群ともにバルス治療の有無で

ADL、てんかん発作、精神症状、知的障害、記憶障害、運動障害の予後に有意差はなかった。

陽性群でバルス治療の開始日と予後の関連を見ると、精神症状は5日以内の早期開始で予後が良い傾向を示したが、ADL、てんかん発作、知的障害、記憶障害、運動障害の予後には一定の関連はなかった(図2)。急性期入院日数は、5日以内の早期にバルス治療開始すると短い傾向を示した。

陰性群では、早期バルス治療開始で精神症状・知的障害の予後が良い傾向を示したが、ADL、てんかん発作、記憶障害、運動障害の予後には一定の関連はなかった。急性期入院日数は、早期にバルス治療開始すると短い傾向を示した。

3. NPNHALEのIVIG治療と予後

IVIG治療(通常量+大量)と後遺症の関連を陽性群で検討した。IVIG治療を行った症例ではてんかん発作予後が有意に不良となり、特に脳炎発病後5日以降に行われている症例でスコアが低かった(図3)。ADL・運動障害も発病後15日以降にIVIG治療が行われた症例で低スコアであった。精神症状、知的障害、記憶障害はIVIG開始日との有意な関連は認めなかった。急性期入院日数は、早期にIVIG開始すると短い傾向を示した。

陽性群ではバルス治療の方がIVIGより有意にてんかん発作予後が良好であった。

D. 考察

15歳以上の成人期発症NPNHALE 86例を対象とし、全長GluRe2蛋白を抗原としたイムノブロット法抗GluRe2抗体の有無と、治療法・後遺症の関係を検討した。

NPNHALE全体では、ADL障害・精神症状・てんかん発作・知的障害・運動障害が約30%の症例に見られるのに対し、記憶障害は63.2%に見られ、他の障害に比べて記憶障害の頻度が高い。ADL障害、てんかん発作、精神症状、知的障害、運動障害の程度は、約80%程度のレベルに障害されているが、記憶は約60%のレベルまで障害されており、成人NPNHALEの後遺症では、記憶

障害の頻度ならびに程度が、他の後遺症に比べて高度であることが特徴である。これらの障害の程度は、陽性群と陰性群で有意差がなく、抗GluR2抗体の関与というよりは、辺縁系が侵されるNPNHALEとしての特徴から来るものかもしれない。

今回の予後調査の時期が必ずしも一定ではなく、正確に後遺症のレベルを示していないかもしれないが、パルス治療・IVIG治療ともに、治療開始が早いほど精神症状・急性期入院日数などの予後が良い傾向を示した。IVIG治療を行った症例ではてんかん発作予後が有意に不良であったが、これは治療開始日が遅い症例が多かったためかもしれない。抗GluR2抗体陽性群ではパルス治療の方がIVIGより有意にてんかん発作予後が良好であったことから、NPNHALEではなるべく早い時期にパルス治療、IVIG治療の順に免疫学的治療を検討するのが良いかもしれない。

E. 結論

NPNHALEでは約60%の症例に記憶障害が見られ、記憶障害の頻度・程度が強い。発病初期にパルス治療>IVIG治療を行うことで、予後が改善する可能性があり、今後の多数例での検討が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Yukitoshi Takahashi, Epitope of autoantibodies to NMDA-receptor in paraneoplastic limbic encephalitis. *Annals of Neurology*, 2008; 64: 110-111.
2. Yukitoshi Takahashi, Yuko Kubota, Etsuko Yamasaki, Shigeko Nishimura, Hisano Tsunogae, Tateki Fujiwara, Autoantibodies against GluR epsilon 2 in adult patients with non-paraneoplastic acute limbic encephalitis. *J Neuroimmunology*, 2008; 203: 180.
3. Yukitoshi Takahashi, Jyun Mine, Yuko Kubota, Etsuko Yamasaki, Tateki Fujiwara, A substantial number of Rasmussen syndrome patients have increased IgG, CD4⁺ T cells, TNF α , and Granzyme B in CSF, *Epilepsia*, Published Online: Jan 21 2009 12:22AM, DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01977.x.
4. Masaya Kubota, Yukitoshi Takahashi, Steroid-responsive chronic cerebellitis with positive glutamate receptor delta 2 antibody. *J Child Neurology*, 2008; 23: 228-230.
5. Takashi Ichijima, Hiroshi Shoji, Yukitoshi Takahashi, Takeshi Matsushige, Madoka Kajimoto, Takashi Inuzuka, Susumu Furukawa, Cerebrospinal fluid levels of cytokines in non-herpetic acute limbic encephalitis: Comparison with herpes simplex encephalitis. *Cytokine* 2008; 44: 149-153.
6. Nahoko Kaniwa, Yoshiro Saito, Michiko Aihara, Kayoko Matsunaga, Masahiro Tobkin, Kouichi Kurose, Jun-ichi Sawada, Hirokazu Furuya, Yukitoshi Takahashi, Masaaki Muramatsu, Shigeru Kinoshita, Masamichi Abe, Hiroko Ikeda, Mariko Kashiwagi, Yixuan Song, Mayumi Ueta, Chie Sotozono, Zenro Ikezawa, Ryuichi Hasegawa, HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Pharmacogenomics*, 2008; 9: 1617-1622.
7. Kiyoshi Egawa, Yukitoshi Takahashi, Yuko Kubota, Hideki Kubota, Yushi Inoue, Takeki Fujiwara, Osamu Onodera, Electroclinical Features of Epilepsy in Patients with Juvenile Type Dentatorubral-pallidolusian Atrophy. *Epilepsia*, 2008; 49(12): 2041-2049.
8. Yukitoshi Takahashi, Hisashi Mori, Masayoshi Mishina, Masahiko Watanabe, Naomi Kondo, Jiro Shimomura, Yuko Kubota, Kazumi Matsuda, Katsuyuki Fukushima, Naohide Shiroma, Noriyuki Akasaka, Hiroshi Nishida, Atsushi Imamura, Hiroo Watanabe, Nobuyoshi Sugiyama, Makoto Ikezawa, Tateki Fujiwara, Autoantibodies to NMDA-type GluR 2 in patients with Rasmussen's encephalitis and chronic progressive epilepsy partialis continua. *Epilepsia* in press.
9. Kiyoshi Fukaya, Hisao Nagata, Takumi Yoshimura, Toshiyo Tamura, Osamu Tanaka, Yukitoshi Takahashi, Mituya Uchida, DEVELOPMENT OF WEARABLE AIRBAGS FOR FALLS ON THE LEVEL FLOORS, *Proceedings of International Conference on Slips, Trips and Falls 2007: From Research to Practice*, in press.
10. Mariko Kashiwagi, Michiko Aihara, Yukitoshi Takahashi, Etsuko Yamasaki, Yumiko Yamane, Yixuan Song, Masaaki Muramatsu, Zenro Ikezawa, HLA genotypes in carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug response in Japanese patients. *J Dermatology*, in press.
11. 高橋幸利, 西村成子, 角替央野, 急性辺縁系脳炎におけるグルタミン酸受容体自己免疫の病態. *Clinical Neuroscience*, 2008; 26: 508-511.
12. 高橋幸利, 急性非ヘルペス性脳炎-自己免疫的アプローチ-. *Neuroinfection*, 2008; 6: 85-92.
13. 高橋幸利, 向田壮一, 池上真理子, 高橋宏佳, 美根潤, てんかんの最新情報. 9. 免疫学的病態解明・診断と治療. *PharmaMedica*, 2008; 26: 51-54.
14. 高橋幸利, 向田壮一, 池上真理子, 高橋宏佳, 美根潤, 3. 抗GluR抗体と脳炎. *神経内科*, 2008; 69: 350-358.
15. 高橋幸利, 山崎悦子, 西村成子, 角替央野, 丹羽憲司,

- Josep Dalmau, 藤原建樹, 急性辺縁系脳炎・脳症と NMDA 型グルタミン酸受容体, 臨床神経学, 2008; 48: 926-929.
16. 高橋幸利, 高山留美子, 向田壮一, 池上真理子, 高橋宏佳, 美根潤, 特集 II / 抗 NMDA 受容体抗体と脳炎, 5. グルタミン酸受容体抗体, 神経内科, 2009; 70: 87-96.
 17. 高橋健太郎, 木津りか, 宮田功一, 水野裕介, 柳忠弘, 林美恵, 本間英和, 番場正博, 高橋幸利, ステロイド反応性非ヘルペス性辺縁系脳炎の 1 例, 小児科, 2008; 49: 2047-2051.
 18. 永井勲久, 川尻真和, 伊賀瀬道也, 高橋幸利, 小原克彦, 三木哲郎, 長期の人工呼吸管理後軽快した重症非ヘルペス性辺縁系脳炎の 1 例, 神経内科 2008; 68: 282-286.
 19. 六反田拓, 稲富雄一郎, 米原敏郎, 高橋幸利, 平野照之, 内野誠, 血清・髄液中抗グルタミン酸受容体抗体陽性が診断を混乱させた glioblastoma の 1 例, 臨床神経学, 2008; 48: 497-500.
 20. 大谷英之, 高橋幸利, 井上有史, 藤原建樹, パニック障害として SSRI を投与され, てんかん発作が増悪した側頭葉てんかんの 1 例, 小児科臨床, 2008; 61: 1854-1858.
 21. 小林史和, 長坂高村, 小林理恵子, 塩澤全司, 高橋幸利, ウィルス性小脳炎による opsoclonus-polymyoclonia 症候群の 1 例, 神経内科, 2008; 69: 390-393.
 22. 高橋幸利, 山崎悦子, 長尾雅悦, 小出信雄, 宇留野勝久, 遠山潤, 岡田久, 渡辺宏雄, 樋口嘉久, 高田裕, 夫敷憲, 馬場啓至, 村木幸太郎, 田中滋己, 湯浅龍彦, 須貝研司, 急性脳炎の後遺症に関する調査, -ADL・てんかん発作・知的障害・精神障害・記憶障害・運動障害-, Neuroinfection, 2009; 13: in press.
 23. 高橋幸利, 池上真理子, 向田壮一, 小児疾患診療のための病態生理 2, てんかん, 小児内科増刊号, 41: 印刷中.
 24. 高橋幸利, 向田壮一, 池上真理子, 病気と薬パーフェクトブック 2009: てんかん, 薬局, 印刷中.
 25. 高橋幸利, 木全かおり, 高山留美子, 向田壮一, 池上真理子, 高橋宏佳, 美根潤, 小児てんかんの診療—最近の考え方, III. てんかんと鑑別が必要な発作性疾患, 6. 光感受性発作, 小児内科, 2009; 41: 印刷中.
 26. 高橋幸利, 久保田裕子, 今井克美, 池田浩子, 山崎悦子, 小児てんかんの診療—最近の考え方, II. 小児で重要なてんかん症候群, 3. 小児の慢性進行性持続性部分てんかん・ラスムッセン症候群, 小児内科, 2009; 41: 印刷中.
 27. 木全かおり, 高橋幸利, 藤原建樹, ビデオゲーム誘発発作における誘発因子の調査, 日本小児科学会誌, 印刷中.
 28. 美根潤, 高橋幸利, 高橋宏佳, 大谷早苗, 池田浩子, 久保田裕子, 今井克美, 藤原建樹, インフルエンザワクチン接種後にみられたてんかん 3 例の病態の検討, 日本小児科学会誌, 印刷中.
- ## 2. 学会発表
1. Yukitoshi Takahashi, Yuko Kubota, Etsuko Yamasaki, Shigeo Nishimura, Hisano Tsunogae, Tateki Fujiwara, Autoantibodies against GluR epsilon 2 in adult patients with non-paraneoplastic acute limbic encephalitis, 9th International Congress of Neuro Immunology, October 26-30 2008, Fort Worth, Texas.
 2. Hideyuki Ohtani, Yukitoshi Takahashi, Sanae Ohtani, Ikuo Ogiwara, Emi Mazaki, Kazuhiro Yamakawa, Tateki Fujiwara, Yushi Inoue, Hyperthermia induced epileptic seizures in mice carrying a *SCN1A* mutation, 8th European Congress on Epileptology, Berlin, September 21 - 25, 2008.
 3. Japan SMEI study group: Inoue Y, Ohtsuka Y, Oguni H, Takahashi Y, Tohyama J, Baba H, Fukushima K, Ohtani H, Ikeda S, Stiripentol open study in Japanese patients with Dravet syndrome, 8th European Congress on Epileptology, Berlin, September 21 - 25, 2008.
 4. Masaki Muramatsu, Michiko Aihara, Mariko Kashiwagi, Yukitoshi Takahashi, Zenro Ikezawa, Naoko Kaniwa, HLA genotypes in carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug response: difference between Japanese and Han-Chinese, 13th International genome congress, Sep 26-Oct 1st, 2008.
 5. Nahoko Kaniwa, Yoshiro Saito, Michiko Aihara, Kayoko Matsunaga, Masahiro Tohkin, Kouichi Kurose, Hirokazu Furuya, Yukitoshi Takahashi, Masaaki Muramatsu, Shigeru Kinoshita, Zenro Ikezawa, Ryuichi Hasegawa, An exploratory study of genetic biomarkers associated with Japanese SJS/TEN patients: a nation-wide multi-center study in Japan, International Society for the Study of Xenobiotics, October, 12, 2008, San Diego.
 6. Kouichi Kurose, Yoshiro Saito, Masahiro Tohkin, Nahoko Kaniwa, Michiko Aihara, Kayoko Matsunaga, Yukitoshi Takahashi, Hirokazu Furuya, Masaaki Muramatsu, Shigeru Kinoshita, Zenro Ikezawa, Jun-ichi Sawada, Ryuichi Hasegawa, Association between HLA alleles and carbamazepine- and allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients, International Society for the Study of Xenobiotics, October, 12, 2008, San Diego.
 7. Hiroka Takahashi, Yukitoshi Takahashi, K. Imai, A. Manabe, R. Hosoya, M. Ogiwara, H. Numabe, A. Nezu, T. Nagai, Y. Toribe, N. Kondo, T. Fujiwara, Characteristics of epilepsy in eight patients with Inv Dup (15), 62nd Annual meeting of America Epilepsy Society, Dec. 5-9, 2008, Seattle.
 8. Imai, K., Matsuda, K., Ikeda, H., Otani, S., Takahashi, H., Mine, J., Ohtani, H., Kubota, Yukitoshi Takahashi, Y., Inoue, Y., Fujiwara, T., IOMAZENIL-SPECT AND FDG-PET FINDINGS IN INTRACTABLE CHILDHOOD FOCAL EPILEPSY WITH MRI LESIONS, 62nd Annual meeting of America Epilepsy Society, Dec. 5-9, 2008, Seattle.
 9. Hiroko Ikeda, K. Matsuda, H. Takahashi, K. Imai, Y. Kubota, Yukitoshi Takahashi, H. Ikeda, Y. Inoue, T. Fujiwara, Early images of 123I - iomazenil SPECT in

- childhood with localization-related epilepsy, 62nd Annual meeting of America Epilepsy Society, Dec. 5-9, 2008, Seattle.
10. 高橋幸利、西村成子、角替央野、藤原建樹、丹羽憲司、明果奇形腫を合併する急性辺縁系脳炎・脳症16症例の臨床特徴と抗GluR2抗体、第20回日本神経免疫学会学術集会、2008年4月17-18日、新潟。
 11. 高橋幸利、分野別シンポジウム No6 「脳炎・脳症の新しい概念、病態、治療」非ヘルペス性急性辺縁系脳炎、第111回日本小児科学会、2008年4月25日-27日、東京。
 12. Yukitoshi Takahashi, Etsuko Yamasaki, Shigeo Nishimura, Hisano Tsunogae, Tateki Fujiwara, Josep Dalmau, Symposium on anti-NMDAR antibodies encephalopathy, Acute limbic encephalitis and NMDA Receptor, 第49回日本神経学会、2008年5月15-17日、横浜。
 13. 高橋幸利、てんかんの診かた-基本と最近の研究から、第22回 島根てんかん研究会、2008年6月13日、出雲。
 14. 高橋幸利、てんかんのトピックス-新しい抗てんかん薬と自己免疫的アプローチ-第55回広島てんかん懇話会、2008年9月6日、広島。
 15. 高橋幸利、抗グルタミン酸受容体抗体と脳炎、第六回岡山神経内科勉強会、2008年10月17日、岡山。
 16. 高橋幸利、てんかんの自己免疫アプローチ、第23回大分てんかん懇話会、2008年11月17日、大分。
 17. 高橋幸利、てんかんの免疫学的アプローチ、第21回 徳島てんかん懇話会、2009年2月19日、徳島。
 18. 高橋幸利、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎と自己免疫病態、神経疾患講演会、2009年2月20日、旭川。
 19. 高橋幸利、NMDA型グルタミン酸受容体(GluR)と神経疾患、第21回 日本神経免疫学会学術集会シンポジウム、2009年3月12日、大阪。
 20. 米田誠、法木左近、松永晶子、佐藤万美子、中川広人、梅田幸寛、水野史朗、木村浩彦、伊藤浩史、高橋幸利、栗山勝、長期経過を観察した成人Rasmussen 脳炎の剖検例、第20回日本神経免疫学会学術集会、2008年4月17-18日、新潟。
 21. 長澤哲郎、星野英紀、水口浩一、久保田雅也、高橋幸利、「若年性女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎AJFNE」と考えられた15歳男児例、第111回日本小児科学会、2008年4月25日-27日、東京。
 22. 高橋幸利、池田浩子、山崎悦子、西村成子、藤原建樹、抗てんかん薬による重症薬疹の患者及び対照群に係わるHLA型に関する研究-カルバマゼピン-、重篤な皮膚有害事象の診断・治療と遺伝子マーカーに関する研究班 第3回班会議、2008年5月10日、東京。
 23. 藤直浩、井上治久、松本理器、長谷川傑、高橋幸利、池田昭夫、高橋良輔、高齢でてんかん重積を初発した抗GluR抗体陽性の担癌患者の検討、第49回日本神経学会、2008年5月15-17日、横浜。
 24. 田代裕一、山崎恒夫、高橋幸利、岡本幸市、当科で経験した非ヘルペス性辺縁系脳炎患者の自己免疫的機序の検討、第49回日本神経学会、2008年5月15-17日、横浜。
 25. 今村 淳、三浦良介、宮嶋弘呂子、折居恒治、伊藤玲子、高橋幸利、幼児期に発症した點頭てんかんの一例、日本小児科学会東海地方会、2008年5月11日、長久手。
 26. 美根潤、高橋幸利、高橋宏佳、大谷早苗、池田浩子、山崎悦子、久保田裕子、今井克美、藤原建樹、インフルエンザワクチン接種後にてんかんを発病した3症例における、病態、治療法の検討、第50回日本小児神経学会、2008年5月28-31日、東京。
 27. 高橋宏佳、高橋幸利、美根潤、大谷早苗、大谷英之、池田浩子、四家達彦、下村次郎、久保田裕子、久保田英幹、重松秀夫、井上有史、藤原建樹、乳児重症ミオクローニーてんかん患者38例の抗てんかん薬治療効果、第50回日本小児神経学会、2008年5月28-31日、東京。
 28. 高橋幸利、山崎悦子、西村成子、角替央野、藤原建樹、小児の急性辺縁系脳炎における抗GluR2抗体の意義、第50回日本小児神経学会、2008年5月28-31日、東京。
 29. 大谷英之、田中正樹、高橋幸利、井上有史、藤原建樹、笹川陸男、溝淵雅広、抗てんかん剤の催奇形性に関する国際的調査(EURAP)の日本における現状報告、第50回日本小児神経学会、2008年5月28-31日、東京。
 30. 池田浩子、久保田英幹、久保田裕子、今井克美、下村次郎、重松秀夫、大谷早苗、高橋宏佳、美根潤、高橋幸利、藤原建樹、ミオクローニー欠伸てんかんの臨床脳波学的検討、第50回日本小児神経学会、2008年5月28-31日、東京。
 31. 三牧正和、佐藤敦志、高橋寛、伊藤雅之、高橋幸利、岡明、水口雅、初診時より大脳皮質病変と対側の基底核病変を認めたRasmussen syndromeの1例、第50回日本小児神経学会、2008年5月28-31日、東京。
 32. 片桐朋子、荒木聡、由井崇子、宮田理英、田沼直之、林雅晴、高橋幸利、重篤な経過で発症したが、良好な転帰をとった非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の1女児例、第50回日本小児神経学会、2008年5月28-31日、東京。
 33. 宮本健、鈴木輝彦、遠藤雄策、平野浩一、高橋幸利、大関武彦、脳梁膨大部一過性病変と小脳症状を呈したロタウイルス脳炎の一例、第50回日本小児神経学会、2008年5月28-31日、東京。
 34. 中山龍次郎、岡本裕嗣、野妻智嗣、稲森由恵、道園久美子、渡邊修、梅原藤雄、高橋幸利、有村公良、低体温・健忘・失見当識にて発症し、後に脳梁膨大部病変を呈した抗AQP4抗体陽性の1例、神経学会九州地方会、2008年6月14日。
 35. 池上真理子、高橋幸利、美根潤、高橋宏佳、向田壮一、大谷早苗、池田浩子、今井克美、久保田裕子、藤原建樹、折居健治、近藤直実、再発性脳炎・脳症、肥厚性硬膜炎を合併した染色体異常症の一例、第49回静岡小児神経研究会、2008年6月21日、浜松。
 36. 星野 愛、八谷靖夫、花房由季子、熊田聡子、栗原栄二、高橋幸利、てんかん発症数日後に右口角のミオクローヌスを生じ、頭部MRI上皮質に多発性の異常信号を認めた5歳男児例、第52回多摩小児神経懇話会、2008年6月28日、府中。
 37. 古市 康子、吉田 裕慈、恵美須 礼子、関 真理子、井上 知美、清水 宏明、浅井 陽、松原 祥高、木下 清二、高橋 幸利、難治頻回部分発作重積型急性脳炎(Acute encephalitis with refractory,

- repetitive partial seizures; AERRPS) と考えられた1症例、第178回大阪小児科学会、2008年6月28日、大阪。
38. 湯川理己、朴貴瑛、山本司郎、由上登志郎、橋本哲也、大坪亮一、中澤健一郎、原春、高橋幸利、抗GluR抗体陽性であった重急性脳炎の一例、日本神経学会第88回近畿地方会、2008年7月12日、大阪。
 39. 高橋宏佳、高橋幸利、美根 潤、大谷早苗、大谷英之、下村次郎、久保田裕子、井上有史、藤原建樹、Topiramateが有効であったDravet症候群の2例、第1回日本てんかん学会東海・北陸地方会、2008年7月12日、名古屋。
 40. 五十嵐愛子、小倉一将、川谷正男、畑 郁江、大嶋勇成、眞弓光文、高橋幸利、転換性障害と鑑別を要した非ヘルペス性脳炎の1例、第44回中部日本小児科学会、2008年8月24日、富山。
 41. 小野浩明、松橋紀久、木下義久、坂野 堯、古江健樹、大田敏之、高橋幸利、インフルエンザ感染を契機に発症した非ヘルペス性辺縁系脳炎の1例、第55回広島てんかん懇話会、2008年9月6日、広島。
 42. 富岳 亮、大熊 彰、山元敏正、高橋幸利、荒木信夫、39歳でてんかん重積発作を呈し、その後片側性大脳萎縮が進行したラスムッセン脳炎の46歳男性例、189回日本神経学会関東地方会、2008年9月。
 43. 斎藤嘉朗、頭金正博、黒瀬光一、澤田純一、長谷川隆一、外園千恵、木下茂、高橋幸利、古谷博和、村松正明、松永佳世子、相原道子、池澤善郎、鹿庭なほ子、日本人におけるスティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症と相関するHLAタイプの探索(第一報)、平成20年度免疫毒学会、2008年9月11日-12日、東京。
 44. 池上 真理子、高橋 幸利、向田 壮一、大谷 早苗、池田 浩子、今井 克美、久保田 裕子、藤原 建樹、熊田 聡子、仁後 綾子、感染を契機にててんかんを発病した20番環状染色体を有する女児例、第49回日本小児神経学会関東地方会、2008年9月20日、静岡。
 45. 高橋幸利、池田浩子、山崎悦子、藤原建樹、鹿庭なほ子、斎藤嘉朗、相原道子、個に応じた医療を目指して、カルバマゼピンによる重症薬疹に係わるHLAの研究、日本人類遺伝学会 第53回大会、2008年9月27-30日、横浜。
 46. 千葉悠平、勝瀬大海、古野 拓、藤原晶子、山田高裕、福島 浩、岸田日帯、米田 誠、高橋幸利、平安良雄、抗グルタミン酸受容体抗体陽性自己抗体介在性辺縁系脳炎の1例、日本精神科診断学会、2008年10月10日。
 47. 市山高志、庄司結史、高橋幸利、松重武志、梶本まどか、古川 漸、非ヘルペス性辺縁系脳炎の髄液サイトカイン解析:単純ヘルペス脳炎との比較検討、第13回日本神経感染症学会、2008年10月10-11日、東京。
 48. 新田和仁、東城加奈、石井亘、関島良樹、吉田邦広、高橋幸利、池田修一、Guillain-Barré症候群の加療中に抗グルタミン酸受容体 $\alpha 2$ 抗体関連の急性辺縁系脳炎を併発した一例、第13回日本神経感染症学会、2008年10月10-11日、東京。
 49. 吉川哲史、高橋幸利、非ヘルペス性辺縁系脳炎と診断された患者髄液におけるHSV以外のヒトヘルペスウイルス検出状況、第13回日本神経感染症学会、2008年10月10-11日、東京。
 50. 中嶋秀人、細川陸史、杉野正一、木村文治、花房利昭、高橋幸利、非ヘルペス性辺縁系脳炎における髄液中ケモカインの解析、第13回日本神経感染症学会、2008年10月10-11日、東京。
 51. 高橋幸利、山崎悦子、西村成子、角替央野、藤原建樹、急性非ヘルペス性辺縁系脳炎・脳症における抗GluR2抗体のエピトープの意義、第13回日本神経感染症学会、2008年10月10-11日、東京。
 52. 高橋幸利、久保田裕子、美根潤、山崎悦子、角替央野、西村成子、藤原建樹、ラスムッセン症候群のCD8T細胞の分子免疫学的病態研究、トランスレーショナルリサーチセッション、第42回日本てんかん学会、2008年10月18-19日、東京。
 53. 今井克美、松田一己、大谷早苗、池田浩子、美根潤、高橋宏佳、久保田裕子、高橋幸利、井上有史、藤原建樹、小児難治焦点性てんかんにおけるTomazenil-SPECTとFDG-PETの有用性の比較検討、第42回日本てんかん学会、2008年10月18-19日、東京。
 54. 高橋宏佳、高橋幸利、美根潤、大谷早苗、大谷英之、下村次郎、久保田裕子、井上有史、藤原建樹、Dravet症候群に対するTopiramateの治療効果、第42回日本てんかん学会、2008年10月18-19日、東京。
 55. 柏原健一、今村貴樹、河田幸波、大野学、高橋幸利、成人発症Rasmussen症候群の1例、第42回日本てんかん学会、2008年10月18-19日、東京。
 56. 大谷英之、大谷早苗、高橋幸利、井上有史、藤原建樹、萩原都夫、真崎恵美、山川和弘、SMEIモデルマウスにおける熱誘発発作の検討、第42回日本てんかん学会、2008年10月18-19日、東京。
 57. 青木目 信、平井 聡里、荒井 洋、森田 祥子、北井 征宏、新谷 研、富永 康仁、下野 九理子、沖永 剛志、永井 利三郎、高橋幸利、大園憲一、ステロイドパルス3クールとタクロリムス内服療法を行ったRasmussen症候群の1例、第42回日本てんかん学会、2008年10月18-19日、東京。
 58. 池田浩子、今井克美、久保田裕子、下村次郎、重松秀夫、久保田英幹、高橋幸利、井上有史、藤原建樹、「ミオクローニクてんかん」の発作症状についての検討、第42回日本てんかん学会、2008年10月18-19日、東京。
 59. 古澤嘉彦、中村治雅、山本敏之、小川雅文、村田美穂、渡辺雅子、高橋幸利、非産卵性てんかん重積発作を伴った、再発性脳炎の39歳女性例、第42回日本てんかん学会、2008年10月18-19日、東京。
 60. 渡邊宏雄、高橋幸利、良好な知的発育を認める乳児重症ミオクローニクてんかんの一例、第42回日本てんかん学会、2008年10月18-19日、東京。
 61. 立花直子、吉田拓弘、林良一、白川貴士、石井恵子、高橋幸利、有馬邦正、池田修一、卵巣奇形腫を合併した非ヘルペス性脳炎の一若年女性例-抽出卵巣奇形腫の神経免疫組織化学的検討を含めて-、Shinsyu Neurology Conference、2008年11月。
 62. 牧野隆宏、金井敬明、山中義崇、桑原聡、高橋幸利、抗GluR $\alpha 2$ 抗体の関与が疑われた後頭側頭葉病変を伴う後頭葉てんかんの63歳男性例、千葉てんかん懇話会、2008年12月、千葉。
 63. 高橋宏佳、今井克美、竹浪千景、美根 潤、大谷早苗、

- 高山留美子、池田浩子、久保田裕子、高橋幸利、井上有史、藤原建樹、ケトン食が著効した難治未決定てんかんの一例、第50回静岡小児神経研究会、2008年11月29日、静岡。
64. 浦 茂久、高橋 育子、黒島 研美、吉田 一人、中野 仁、高橋 幸利、脳脊髄炎症状を呈した Stiff-person 症候群の1例、日本神経学会北海道地方会、2008年12月、北海道。
65. 吉川健治、鈴木 元、高橋幸利、京都府乙訓地域における自己免疫性脳症の6例、日本神経学会第89回近畿地方会、2008年12月、大阪。
66. 山本 吉章、三島 信行、古牧 理恵子、松田 一己、高橋 幸利、パルプロ酸服用患者における高アンモニア血症発生に関する危険因子の検討、第29回日本臨床薬理学会、2008年12月4日-6日、東京。
67. 柏原健一、大野 真名園、今村貴樹、河田幸波、高橋幸利、抗グルタミン酸抗体陽性の辺縁系脳炎を呈した再発性多発性軟骨炎の一例、第85回日本神経学会中国四国地方会、2008年12月6日、岡山。
68. 上田麻紀、宮脇宏、宮崎博章、横田忠明、高橋幸利、椎裕章、合併症管理に苦慮した若年女性卵巣奇形腫関連脳炎の一例、日本神経学会九州地方会、2008年12月。
69. 遠藤史人、高橋幸利、術後に自己免疫性脳炎が顕在化した難治てんかんの1例、関東機能外科学会、2008年9月、東京。
70. 遠藤史人、高橋幸利、術後に自己免疫性脳炎が顕在化した難治てんかんの1例、第32回日本てんかん外科学会、2009年1月23日、東京。
71. 高山留美子、今井克美、池上真理子、向田壮一、池田浩子、芳村勝城、久保田裕子、松田一己、高橋幸利、藤原建樹、平林伸一、MRI上、皮質形成異常または腫瘍性の鑑別診断に苦慮した症候性部分てんかんの1例、第65回東海てんかん集談会、2009年2月14日、名古屋。
72. 立花直子、吉田拓弘、林良一、白川貴士、石井恵子、高橋幸利、有馬邦正、池田修一、卵巣奇形腫を合併した非ヘルペス性脳炎の若年女性例：抽出卵巣奇形腫の神経免疫組織化学的検討、日本神経免疫学会、2009年3月、大阪。
73. 鹿庭 なほ子、斎藤 嘉朗、頭金 正博、黒瀬 光一、長谷川 隆一、高橋 幸利、古谷 博和、松永 佳世子、村松 正明、小菅 治彦、木下 茂、池田 浩子、安部 正通、柏木 麻理子、宋 イシュアン、外園 千恵、上田 真由美、相原 道子、池澤 善郎、日本人における重症薬疹発症に関連するバイオマーカーの探索、日本薬学会第129回年会、2009年3月26日-28日、京都。
74. 頭金正博、鹿庭なほ子、黒瀬光一、斎藤嘉朗、長谷川隆一、高橋幸利、古谷博和、松永佳世子、村松正明、小菅治彦、木下茂、池田浩子、安部正通、柏木麻理子、宋イシュアン、外園千恵、上田真由美、相原道子、池澤善郎、ステイブンス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死症の発症と関連する遺伝子多型の網羅的探索、日本薬学会第129回年会、2009年3月26日-28日、京都。
75. 田中 学、日暮憲道、吉成 聡、南谷幹之、折津友隆、菊池健二郎、高橋幸利、浜野晋一郎、発熱や先行感染を伴わず、軽度意識障害が遷延した亜急性脳症の1女児例、第50回日本小児神経学会関東地方会、2009年3月、東京。
76. 松本行弘、高橋幸利、若年女性の急性非ヘルペス性脳炎と考えられる1症例、日本神経学会北海道地方会、2009年3月。
77. 青木洋文 永石彰子 羽柴奈穂美 中多充世 植藤雄一郎 垣内無一 川村和之 長山成美 田中恵子 松井真、EB virus 感染後に大脳・小脳・神経根障害をきたし、ステロイドが奏効した一例、第123回日本神経学会東海北陸地方会、2009年3月7日、金沢。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

2009年3月18日現在なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

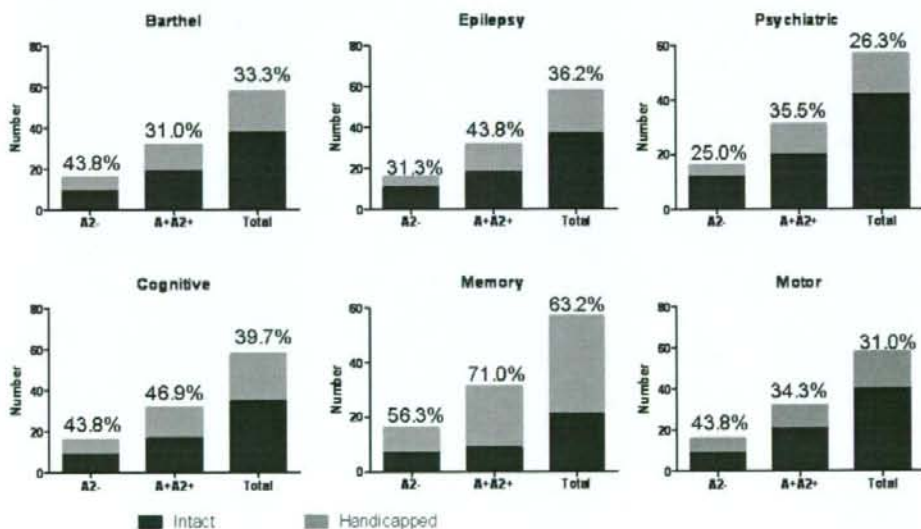
なし

表1. 急性辺縁系脳炎・脳症後遺症評価

後遺症	各スコアと状態									
	0	1	2	3	4	5				
てんかん発作	日単位：毎日発作がある	週単位：週に数回発作がある	月単位：月に数回発作がある	年単位：年に数回発作がある（数年にも一回も含まれる）	発作はない					
精神症状	精神症状のため日常生活が自立困難	精神症状はあるが日常生活は自立可能	精神症状はない							
知的障害	最重度 (IQ/DQ < 19)	重度 (IQ/DQ = 34-20)	中等度 (IQ/DQ = 49-35)	軽度 (IQ/DQ = 69-50)	境界 (IQ/DQ = 79-70)	正常 (IQ/DQ ≥ 80)				
記憶障害	記憶障害のため日常生活が自立困難	記憶障害はあるが日常生活は自立可能	記憶障害はない							
運動障害	四肢麻痺	障害があるが自力移動可能（はいはい・はい歩きなど）	支えなく歩行できるが走れない	運動障害はない						

ADL・てんかん発作・精神症状・知的障害・記憶障害・運動障害の合併頻度

成人NPNHALE, 86例

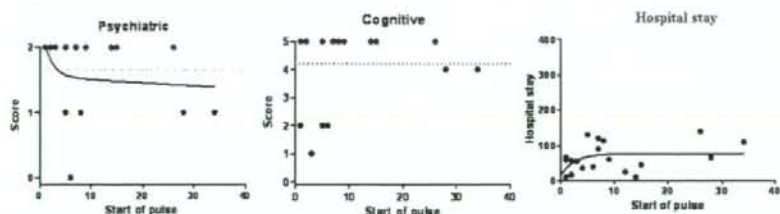


(%, ratio of patients with each sequelae)

図1. 急性辺縁系脳炎・脳症の後遺症合併率. A2-, 陰性群; A+A2+, 陽性群; Total, 陰性群+陽性群+血清陽性群.

パルス治療開始日と後遺症の程度

髄液抗GluR α 2抗体陽性群



髄液抗GluR α 2抗体陰性群

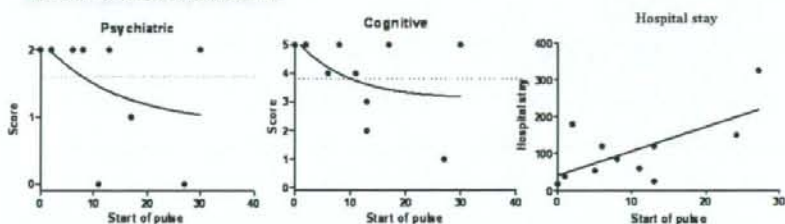


図2. 成人NPNHALEにおけるパルス治療開始日と後遺症の関連

IVIG治療と後遺症の程度

髄液抗GluR α 2抗体陽性群

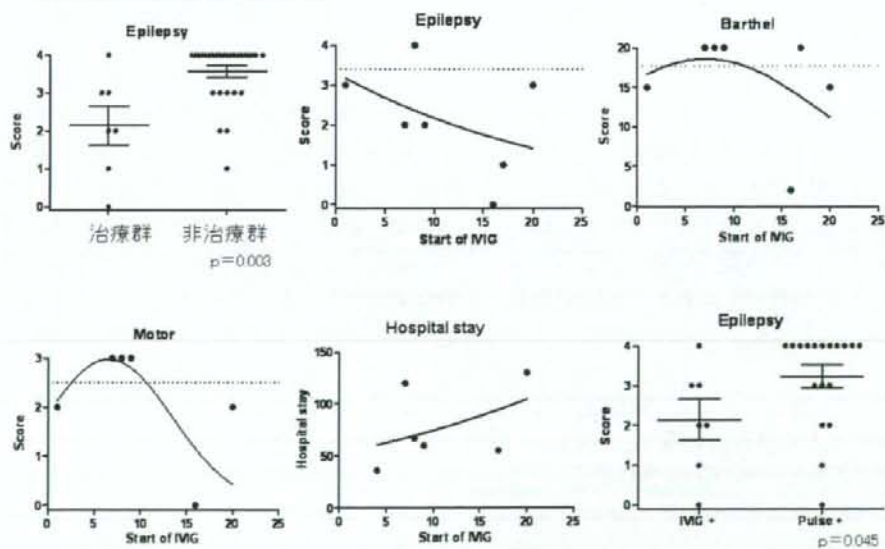


図3. 成人NPNHALEにおけるIVIG治療と後遺症の関連

単純ヘルペス脳炎の後遺症の検討、辺縁系脳炎・脳症の名称への一考察

分担研究者 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 教授

研究要旨

5症例のヘルペス脳炎の後遺症としての記憶障害を中心に検討した。前向き健忘を認め著明な近時記憶障害を呈していた。知的機能、即時記憶は比較的保たれ、1症例で逆行性健忘が認められた。他の随伴症候として、病識の欠如や性格変化などの前頭葉症状、味覚・嗅覚障害、痙攣発作を呈していた。画像所見では一側優位の海馬体を中心とする側頭葉・辺縁系と、直回、眼窩回などの前頭葉に萎縮性病巣を認めた。一方、辺縁系脳炎・脳症の名称に関し、急性、亜急性か、脳炎型、脳症型か、成因を組み合わせた名称が検討される必要がある。NHLE、抗 GluR ϵ 2、抗 NMDAR 抗体脳炎を中心に若干の考察を加える。

共同研究者 田宮愛、深浦順一（国際医療福祉大学福岡リハビリテーション学部言語聴覚学科）、田中薫（高邦会高木病院神経内科）、宇都宮英綱（柳川リハビリテーション病院放射線診断科）

A. 研究目的

単純ヘルペス脳炎（ヘルペス脳炎）は、抗ウイルス薬の導入後、予後良好な疾患へと変貌したが、記憶障害等の後遺症で悩む患者は少なくない。今回、ヘルペス脳炎の後遺症として記憶障害を呈した5症例の神経心理学的評価を実施した。画像所見と併

せ報告する。非ヘルペス性辺縁系脳炎・脳症の後遺症を論じる上で参考にならう。

一方、辺縁系脳炎・脳症の名称に関し、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎（non-herpetic acute limbic encephalitis, NHLE）、非ヘルペス性辺縁系脳炎・脳症、自己免疫介在性辺縁系脳炎・脳症、抗 GluR ϵ 2 抗体関連、抗 NMDAR 抗体陽性脳炎、抗 VGKC 抗体関連、自己免疫疾

患性などの名称が用いられている。急性、亜急性か、脳炎型、脳症型か、成因を組み合わせた名称等考察の項で言及する。

B. 研究方法

1. 対象症例と方法：対象は5症例である。男性1例、女性4例の5症例で、利き手は全て右利き、年齢は26～72歳で、平均56.6歳であった。評価を行ったのは、症例1は発症3ヶ月時と2年3ヶ月時、症例2は4ヶ月時と1年2ヶ月時、症例3、4、5は発症から6年9ヶ月、6年10ヶ月、約11年が経過した時点であった。症例1は1年8ヶ月から2年3ヶ月の間、言語療法による記憶のリハビリテーションを実施している。

現病歴はいずれも発熱、意識障害、髄膜刺激症候で発症し、急性期における髄液 PCR 陽性、あるいは herpes simplex virus (HSV) 抗体価の有意な上昇をもってヘルペス脳炎と診断され加療、数ヵ月後に自宅退院となっている。本人や家族がより円滑な社会復帰や在宅療養を求めて当院外来を受診し、インフォームドコンセントを得て後方視的に、記憶を中心とした神

経心理学的検査と画像検査を実施した。神経心理学的検査の評価実施回数は各1回、所要時間は約40分～60分であった。

1) 記憶の評価

記憶の評価には国立リハビリテーションセンター版記憶検査より抜粋した見当識評価、WAIS-Rの数唱、三宅式記銘力検査、Rey-Osterriethの複雑図形検査、自伝的記憶検査、展望記憶課題を実施した。

見当識評価は、人物、場所、時間に関する見当識を質問するもので、10点満点中9点以下のものを障害ありとした。三宅式記銘力検査では、有関係語対と無関係語対それぞれの3回目の再生数が、有関係語対は8点以上のものを障害なし、無関係語対は3点以上のものを障害なしと判定した。Rey-Osterriethの複雑図形検査は、模写課題と30分後の再生課題を実施し、再生課題と模写課題の点数の差が4点未満のものを障害なしとした。自伝的記憶検査は、個人の生活史を児童期、成人前期、最近の情報の3期の質問項目に答えてもらった。

2) その他の神経心理学的評価と日常生活の自立度

知的機能の評価として、レーブン色彩マトリクス検査を施行した。その他、作話、性格変化、脱抑制、病識の有無等については診察所見に加え家族等から聴取した。日常生活の自立度はBarthel Index (BI) を用いて評価した。BIは食事や整容など10項目から構成され、100点満点で評価される。

3) 神経放射線学的評価

症例1～4では、MRI所見T1、T2強調像、FLAIR像の水平断を中心に、症例5はCT像で評価した。画像所見の撮影時期は、症例1;発症後2年、症例2;4ヶ月、症例3;6年、症例4;4ヶ月、症例5;約7年であった。

C. 研究結果

1. 神経心理学的検査結果

症例1:発症3ヶ月時は時間に関する見当識障害があった。近時記憶、展望記憶についての詳細は不明であるが、遠隔記憶は時間的勾配を伴う数年における逆向性健忘を認めた。日常会話は口頭にて可能であるが、健忘失語があり呼

称において軽度の喚語困難がみられ、漢字の失書があった。作話・意味記憶障害は認められない。記憶のリハビリテーションは反復訓練や言語戦略法による機能訓練やメモやスケジュール帳による代償訓練を実施し、2年3ヶ月が経過した時点の評価では、見当識障害はなく、言語性および非言語性の近時記憶障害が著明で、逆向性健忘は時間的勾配を伴わない発症前2ヶ月間と軽減した。

症例2:発症4ヶ月時は非言語性の近時記憶障害を呈していた。また脱抑制がみられ病識の欠如があった。発症後1年2ヶ月時点の再評価では言語性・非言語性ともに近時記憶障害があった。記憶障害に対する病識は改善した。

症例3:即時記憶は4桁と不良であった。三宅式記銘力検査では、無関係対の正答はなく、ほとんど無反応だった。また、性格変化、易疲労性、病識の欠如がみられた。

症例4:時間と場所の失見当がみられた。近時記憶は言語性、非言語性ともに著しく低下しており、検査途中から特に考えることもなく「わかりません」と答えることが多かった。また、病識の欠如を認めた。

症例5:三宅式記銘力検査では、有関係語対、無関係語対の記憶量はほぼ同等で、同じ誤りを繰り返す傾向があった。また、検査に用いられた「真綿」や「号外」の語の意味がわからないと話すことがあり意味記憶障害が疑われた。また、退行性や固執傾向、思考の柔軟性の欠如がみられた。

以上をまとめると、いずれの症例でも前向性健忘を認め、著明な近時記憶障害が認められた。5例中4例では、即時記憶は保たれ、1症例で逆向性健忘が認められた。見当識障害は5症例中2例でみられた。また、他の随伴症候として、4例においては、病識の欠如や性格変化などの前頭葉症状、3例で味覚・嗅覚障害、1例ではけいれん発作を認めた。

知的機能は比較的保たれており、日常生活の自立度BIは5症例とも100点満点の100点で全自立であった。

2. 画像検査結果

画像所見での病変分布を図1に示す。MRI病変は、症例1において、左側頭葉;上側頭回、扁桃体、