

海馬体、海馬傍回、前頭葉；直回、眼窩回、帯状回、右側で扁桃体、海馬傍回、直回、眼窩回に分布、症例2では、右側の上・中・下側頭回、扁桃体、海馬体、海馬傍回、直回、症例3においては、右優位に上・中側頭回、扁桃体、海馬体、海馬傍回、眼窩回に認めた。症例4、5を含め、ほぼ共通して一側優位の側頭回、扁桃体、海馬体、海馬傍回、直回、眼窩回に病変を認めた。この他、島回にもみられた。症例1、3では、左優位、症例2、4、5において右優位の所見を示していた。

D. 考察

純粹健忘症候群は病変部位と症状により、内側側頭葉性健忘、間脳性健忘、前脳基底部健忘に分類されるが、今回の5症例は、海馬体を含む側頭葉内側面を主病変とし、顕著な前向き健忘、即時記憶の保存、知的機能の保存、作話は伴わないといった症状から、内側側頭葉性健忘に該当する。通常、内側側頭葉健忘では前述した特徴のほかに、時間的勾配を伴う逆向健忘があるといわれるが、逆向性健忘を呈したのは5症例中1例（症例1）で、この症例の慢性期においては発症前2ヶ月間という短期間であった。石原らの報告では、2ヵ月後の慢性期に逆向性健忘を呈したのは3症例中1例で、時間的勾配は伴わないものであった。これらのことから、ヘルペス脳炎における逆向性健忘は、慢性期には質的に変化する可能性がある。また、ヘルペス脳炎後の逆向性健忘は右側側頭葉病変で強く障害されるという報告があるが、今回評価した同部位に病巣をもつ2症例（症例2、5）では逆行性健忘は認めなかった。

5症例中すべての症例でみられた著明な前向き健忘は、海馬体、海馬傍回を含む側頭葉内側の所見に対応していると考えられる。健忘には様式特異性が認められることがあり、側頭葉内側面で左側に病変がある場合は言語性記憶障害が、右側病変の場合は視覚性記憶障害がみられやすいとされる。今回の5症例においては右に主病変を認めた症例は3例、左が2例で、近時記憶課題の言語性、非言語性に明らかな差は認められなかった。

また、健忘以外の症状として、脱抑制など前

頭葉症状を呈していた。先に述べた石原らの報告でも脱抑制的言動を認めた症例が多かった。Kapurらの報告でも、扁桃体—前頭葉経路を重視した情動異常や脱抑制的言動などの症状が強調されており、これらの症状は病巣が直回、眼窩回などの前頭葉に及んでいるためと考えられる。

ヘルペス脳炎は以前、側頭葉から前頭葉にかけて両側性損傷が生じ、救命しえた場合にしばしば重篤な記憶障害などが残存することが多かった。しかし近年、抗ウイルス薬による早期治療により、病巣範囲が以前ほど広くなり一側優位の比較的小さい損傷例が増えてきている。1990年代初めの古賀らの報告では、その多くが重度の近時記憶障害、10年以上の逆向性健忘を伴い、3例では作話が認められている。1994年Kapurらが報告した10例では、60%で重度の健忘を認め、両側性病変と相関を認めている。Capparos-Lefevreらの報告による11例の2年に及ぶ検討では、6例でエピソード記憶、意味記憶の障害、言語性・視覚性両者の障害例が強調されている。これら1990年代初期の症例群では重度の前向き健忘に逆向性健忘や作話を伴っているのに対し、今回の症例群では、検索方法・時期の差があるものの軽症化していることがうかがえる。

次に、辺縁系脳炎・脳症の名称に関し、3-4型についての異同を考察しておきたい。

a) 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎(Non-herpetic acute limbic encephalitis, NHALE)サイトカインの変動では、IL-6 軽度増加、IFN- γ の変化はなく、直接の感染ではなく、免疫学的機序が推定された(Asaokaら、Intern Med 2004、Ichiyamaら、Cytokine 2008)。病理所見において両側海馬・扁桃体に限定した病変を確認された(Mochizukiら2006、Okamotoら Intern Med 2007)。

b) 抗GluR ϵ 2抗体陽性非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症の特徴に関し、腫瘍合併例、HSV PCR陽性例除く—53例を解析し、16例の陰性例と対比し言動異常での初発が多く、痙攣・痙攣重積がつづく。GluR ϵ 2抗体(IgGまたはIgM)は血清で60%、髄液で50%陽性、エピソード解析においてN末エピソードを認め

(NT1-GluR 抗体, NR2B)、感染などを引き金とした病態機序に言及、NMDAR 抗体 (NR1+NR2) とオーバーラップする (高橋, Clin Neurosci 2008)。

c) 抗 NMDAR 抗体陽性辺縁系脳炎

Dalmau らによって卵巣奇形腫関連傍腫瘍性抗 NMDAR 脳炎として報告された。卵巣奇形腫に伴った抗 NMDA 抗体辺縁系脳炎の多くは、前駆期、精神病期、無反応期、不随意運動期、緩徐回復期などに分けられている。意識障害が遷延する特徴がみられ、NMDAR 抗体陽性 (NR1/NR2)。

d) 亀井ら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提唱していたが、この症例群と卵巣奇形腫を伴う抗 NMDA 抗体陽性脳炎とほぼ同一であることが判明してきた。

以上の4型の臨床・画像、推定される病変を比較すると、a), b) は辺縁系脳炎・脳症、c), d) は大脳辺縁系にもアクセントがありながら傍腫瘍性全脳炎に位置づけられよう。ただし、中間的な症例も存在する。GluR ϵ 2 抗体のエピトープ解析、病態へのエビデンスが期待される。

E. 結論

5 症例のヘルペス脳炎の後遺症を検討した結果、前向き健忘を含めた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、痙攣発作を認めた。

一方、辺縁系脳炎・脳症の名称に関し、NHLE、抗 NMDAR 抗体脳炎、抗 GluR ϵ 2 陽性 ALE を中心に若干の考察を加えた。

(ヘルペス脳炎の後遺症に関しては、田宮愛他、神経内科 69:478-482, 2008 に原著として報告した)

F. 研究発表

著書

1. 庄司紘史: 神経系感染症の特徴と届出義務・他. 貫和敏博・他編、新臨床内科学第9版、医学書院 2009; 1119-1126.

原著

1. Ichiyama T, Shoji H, Takahashi Y, et al: Cerebrospinal fluid levels of cytokines in non-herpetic acute limbic encephalitis; comparison with herpes simplex encephalitis. Cytokine 2008; 44:149-153.
2. Chitose SI, Umeno H, Hamakawa S, Nakashima T, Shoji H: Unilateral associated laryngeal paralysis due to varicella-zoster virus; virus antibody testing and videofluoroscopic findings J Laryngol Otol 2008; 122:170-176.
3. 田宮愛、深浦順一、田中薫、庄司紘史、宇都宮英綱: 単純ヘルペス脳炎の後遺症—記憶障害の検討. 神経内科 2008;69: 478-482.

総説

1. Shoji H: Can we predict a prolonged course and intractable cases of herpes simplex encephalitis? Intern Med 2009 (in press).
2. 庄司紘史: 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎とは. Clin Neurosci 2008;26:502-505.
3. 田中薫、庄司紘史: 日本脳炎における脳幹障害. 神経内科 2008;69: 35-39.
4. 庄司紘史: 単純ヘルペス脳炎の診療ガイドライン. PTM internet ガイドラインダイジェスト 2008; 30:1-4.
5. 庄司紘史、森島恒雄: 神経内科医としてのあゆみとヘルペス脳炎の研究. Herpes Management 2008;12:1-4.

H. 知的財産権の出願登録状況

現時点でなし。

奇形腫を伴う傍腫瘍性辺縁系脳炎におけるNMDAR抗体の検討

分担研究者 田中 恵子

金沢医科大学脳脊髄神経治療学（神経内科）教授

研究要旨

卵巣奇形腫を伴う傍腫瘍性辺縁系脳炎（NHAE-OT）は若年女性に急性に出現する辺縁系脳炎であり、卵巣などに潜在する奇形腫を伴うことが多い。腫瘍の摘除により神経症状の速やかな改善が得られる場合があることから、特徴的な自己抗体の早期診断は重要である。これまで、NMDAR 複合体に対する抗体検査が国内では施行できなかったため、本症における適切な抗体検出系の確立が望まれている。我々は本抗体測定系を報告した J. Dalmau の方法に準じて NMDAR 複合体に対する抗体検出系を確立した。今後、より広い病型についても抗体測定を行い、本症の臨床病型スペクトルを明らかにしてゆく。

共同研究者：金沢医科大学脳脊髄神経治療学（神経内科）松井 真、新潟大学脳研究所細胞神経生物学 崎村 建司、静岡てんかん・神経医療センター小児科 高橋 幸利。

A. 研究目的

2007 年、卵巣奇形腫を伴う辺縁系脳炎（NHAE-OT）症例の血清・髄液中に NMDA 受容体 NR1 および NR2A（NR2B）の複合体が構成する抗原分子に対する抗体が陽性となる一群が報告され、注目されている。

NHAE-OT は若年女性に急性に出現する辺縁系脳炎であり、卵巣などに潜在する奇形腫を伴うことが多く、腫瘍の摘除により神経症状の速やかな改善が得られる場合があることから、特徴的な自己抗体の早期診断は重要である。これまで、NMDAR 複合体に対する抗体検査が国内では施行できなかったため、本抗体検出系の確立が望まれている。我々は NMDAR 複合体に対する抗体検出系を確立し、本抗体の診断的意義を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

NMDAR 複合体に対する抗体検出系の確立のため、本研究班に抗体検査のために送付され

た NHAE-OT 症例の髄液で、本抗体測定系を發表した Dr. Dalmau のもとで本抗体が陽性と判断された 3 検体、陰性と判断された 3 検体をブラインドの状態ですべて供与を受け、我々の検出系で検討した。

抗原は、すでにクローニングされた GluR ζ 1（NR1）および GluR ϵ 1（NR2A）、GluR ϵ 2（NR2B）それぞれの cDNA を発現ベクター pEF-BOS に挿入したプラスミドを、HEK293 細胞に transfect して、MK-801 10 μ M を添加した DMEM/10% FCS 中で 18 時間培養し、それぞれに患者髄液を反応させ、FITC-抗ヒト IgG を二次抗体として抗体を検出した。なお、NMDAR 各 subunit の発現は、ウサギに免疫して得られた抗 GluR ζ 1 抗体および抗 GluR ϵ 1 抗体、抗 GluR ϵ 2 抗体を用いて確認した。

染色結果は、高橋班長のもとで Dr. Dalmau の結果と照合され、後日開示していただく方法をとった。

また、ラットおよびマウス的大脑・小脳組織の凍結切片を用いて、患者血清・髄液での免疫組織化学染色を行い、NMDAR 各 subunit に対する抗体を用いた染色パターンとの比較を行った。

（倫理面への配慮）

本研究班のプロジェクトとして、倫理審査で承認され、インフォームド Consentのもと収集された検体について抗体検査を行った。動物の組織採取には、実験動物取り扱い規定に基づき、十分な麻酔を施した上で脱血屠殺の上、各組織を採取した

C. 研究結果

HEK293細胞にGluR ζ 1およびGluR ϵ 1またはGluR ϵ 2を共発現させた場合のみ、それぞれに対する特異抗体での染色がみられたため、共発現細胞を用いて患者髄液を1:5で反応させ、J. Dalmau らの抗NMDAR抗体測定結果と一致した。6例中2例は抗体価が低く、検体の希釈倍率を1:1としたところ、検出が可能であった。

組織染色では、各subunitに対する抗体でいずれも神経細胞の辺縁が染色され、GluR ζ 1ではニューロンの突起を含め細胞辺縁のシャープな染色パターンが得られ、GluR ϵ 1では、細胞周囲がやや厚みを持って染色され、GluR ϵ 2では、細胞周囲がfineなdot likeパターンで縁取りされる染色像であった。本症患者髄液ではGluR ϵ 2に近いパターンで、血清ではGluR ϵ 1に類似の染色パターンが得られた。

D. 考察

奇形腫を伴う辺縁系脳炎においては、著明な精神症状が発現した時点では腫瘍の存在に気づかれないことが多い。腫瘍の早期摘出により

神経症状の改善も得られうることから、NMDAR抗体の検出は重要である。現在、国内では測定困難であることから、我々は J. Dalmauの方法に準拠して、本抗体の測定系を作製した。これまで、本抗体の特異性については充分検討されていないことから、今後多数例での検討を行うことで、本抗体の意義を明らかにしていく。

E. 結論

奇形腫を伴う辺縁系脳炎に出現する抗NMDAR抗体の検出系を作製した。今後、多数例での検討を踏まえて、本抗体の病態への意義を明らかにしていく。

G. 研究発表

1. 論文発表
別項
2. 学会発表

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
なし

グルタミン酸受容体自己免疫の基礎的検討

分担研究者 森 寿

富山大学大学院医学薬学研究部 教授

研究要旨

急性脳炎患者血清抗体に反応する抗原分子のスクリーニングを行い、NOLC1 蛋白質を同定し ELISA 法を構築した。また、培養細胞を用いて NMDA 受容体複合体を発現させ、抗 NMDA 受容体抗体検出系の構築を行った。

A. 研究目的

急性脳炎後の難治性てんかんにおいて、中枢神経系に発現する分子に対する自己免疫反応が関わる可能性が示唆されている。そこで自己免疫性神経機能障害に関わる新たな抗原を同定すること、ならびに、培養細胞を用い NMDA 受容体に対する自己抗体スクリーニング系の確立を目的に研究を進めた。

B. 研究方法

ヒト脳由来蛋白とファージ外殻蛋白との融合蛋白を発見した T7 ファージライブラリーと、患者血清中に存在する抗体を用いて、抗体と特異的に結合する抗原発現ファージクローンを検索し Nucleolar and coiled-body phosphoprotein 1 (NOLC1, NM_004741) 分子が得られた。次に大腸菌を用いて NOLC1 組換え蛋白質を発現・精製して ELISA を構築した。

また、細胞表面上に発現している NMDA 受容体に対する自己抗体スクリーニング系の確立に向け、HEK293 細胞に NMDA 受容体 (GluR2+GluR ζ 1) の発現を行った。NMDA 受容体は、GluR2+GluR ζ 1 の複合体として細胞表面上に発現するが、細胞培養液中に存在するグルタミン酸とグリシンに反応して活性化し、カルシウム透過により細胞死を誘導する。患者血清スクリーニングのためには、NMDA 受容体の安定発現株の樹立が必要であり、細胞毒性の問題

を解決するためにカルシウム透過性の低い変異受容体サブユニット (GluR2N/R, GluR ζ 1N/R-EGFP) の発現ベクターを構築し、HEK293 細胞に導入した。

(倫理面への配慮)

本研究には遺伝子組換え実験が含まれるので、本学の組換え DNA 実験安全委員会に研究申請を行い、第二種使用等拡散防止措置の確認を受けて実施した。また、使用した急性脳炎患者血清ならびに正常者血清は、本学小児科との共同研究として本学倫理委員会に研究申請を行い、承認を受けた後に、インフォームド Consent のもとに採取されたものを使用した。

C. 研究結果

患者血清を用いた ELISA の結果、検索した血清の中で Rasmussen 型脳炎の一人の患者において、抗 NOLC1 抗体価が高いことが明らかとなった。

一方、培養細胞に発現させた NMDA 受容体複合体は、抗 GFP 抗体ならびに細胞外領域を認識する抗 GluR2 抗体を用い、Western ブロットならびに蛍光抗体法により両サブユニットの発現を検出できた。

D. 考察

今回脳炎患者で検出した NOLC1 は核内蛋白質であり、患者血清で観察された抗 NOLC1 抗体

が、細胞障害後に産生される自己抗体として、脳炎の特定の状態を示す新しいマーカーとなるのか、今後検体数を増やし検討することが必要と考えられる。

一方、培養細胞を用いNMDA受容体を発現させることに成功したのは、変異受容体サブユニットを用いたことで、細胞死が抑制されたためと考えられる。現在は一過性発現系を用いているので、定量的解析のために、安定発現細胞株の樹立が必要と考えられる。また、実際の患者血清での検出方法の確立が必要である。

E. 結論

急性脳炎の病理、病態の自己免疫分子機構を明らかにするために、今回作成したNOLCI検出系とNMDA受容体検出系が有効であると期待される。

G. 研究発表

1. 論文発表

Takeuchi, T., Ohtsuki, G., Yoshida, T., Fukaya, M., Wainai, T., Yamashita, M., Yamazaki, Y., Mori, H., Sakimura, K., Kawamoto, S., Watanabe, M., Hirano, T., Mishina, M.: Enhancement of both long-term depression induction and optokinetic response adaptation in mice lacking delphilin. *PLoS ONE* 3: e2297, 2008

Miya, K., Inoue, R., Takata, Y., Abe, M., Natsume, R., Sakimura, K., Hongou, K., Miyawaki, T., Mori, H.: Serine racemase is predominantly localized in neurons in mouse brain. *J. Comp. Neurol.*, 510: 641-654, 2008.
Inoue, R., Hashimoto, K., Harai, T., Mori, H.: NMDA- and β -amyloid₁₋₄₂-induced neurotoxicity is attenuated in serine racemase knock-out mice. *J. Neurosci.* 28: 14486-14491, 2008.

2. 学会発表

岸岡 歩、福島 章顕、伊藤 珠恵、片岡 宏隆、森 寿、池田 敏男、糸原 重美、崎村 健司、三品 昌美：線状体は弱い恐怖条件付け学習に関与する。第31回日本神経科学大会、2008、7、10、東京。

井上 蘭、宮 一志、橋本 謙二、森 寿：脳内D-セリンの機能解析。第31回日本神経科学大会、2008、7、10、東京。

和泉 宏謙、鄭 里翔、山本 博、森 寿：マウス脳内におけるArc遺伝子発現の可視化。第31回日本神経科学大会、2008、7、10、東京。

森 寿：セリンラセマーゼノックアウトマウスの作製と解析。第4回 D-アミノ酸研究会ミニシンポジウム、2008、9、19、名古屋。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

抗グルタミン酸受容体抗体を伴う急性(辺縁系)脳炎
：卵巣奇形腫の診断と治療に関する考察と提案

分担研究者 湯浅龍彦

鎌ヶ谷総合病院千葉神経難病医療センター難病脳内科 センター長

研究要旨

近年抗グルタミン酸受容体抗体を伴う急性(辺縁系)脳炎 encephalopathy with anti-glutamate receptor antibody (EAGRA)に卵巣奇形腫(OT)が合併することが注目されている。しかし、EAGRAにおけるOTの意義と、EAGRAにおけるOTの治療方針に関しては未だ一定の見解が得られていない。これらの点を明らかにする為に本研究班で今後以下のテーマで研究を推進することが重要である。即ち、(1) OTを合併するEAGRAの症例収集、(2) 抗GluRe2抗体陽性例における抗NMDAR抗体の陽性率、(3) 抗GluRe2抗体陽性例におけるOTの合併率、(4) EAGRA例におけるOTの迅速診断と治療指針、(5) 偶発的にみつかるとOT例における自己抗体(抗GluRe2抗体など)の陽性率の検証である。

研究協力者：

根本英明1)、服部篤彦2)、宗像 紳3)、小島重幸4)

研究協力者所属：1) 鎌ヶ谷総合病院千葉神経難病医療センター難病脳内科、2) 同 放射線診療科、3) むなかた内科・神経内科 4) 松戸市立病院神経内科。

A. 目的と方法

近年抗グルタミン酸受容体抗体を伴う急脳炎 encephalopathy with anti-glutamate receptor antibody (EAGRA)に卵巣奇形腫(OT)が合併することが注目されている。しかし、EAGRAにおけるOTの意義と、EAGRAにおけるOTの治療方針に関しては未だ一定の見解が得られているわけではない。本年度は辺縁系脳炎鎮静化後にOTが発見摘出された1例を報告すると共に、OT検出のためのMRI撮像条件を検討した。

B. 結果と考察

(1) 辺縁系脳炎鎮静化後にOTが発見摘出さ

れた1例：

本邦における初期のOT例：症例は24歳、女性、意識障害とけいれんで入院(松戸市立病院)。某年7月2日から全身倦怠感、発熱。直後から全身けいれん発作。脳炎の疑いで、人工呼吸器管理のもと7月14日からアシクロビル開始。同時にメチルプレドニゾロン1g/日経静脈的に投与。けいれんはおさまり、徐々に意識障害は改善。発症1カ月後の8月には、健忘と軽度の感情失禁を遺して治癒し退院。時々けいれん発作が続くのでそのコントロール目的で12月に再入院し、その時初めて腹部の膨隆が認められた。卵巣腫瘍と診断され、翌年1月、卵巣腫瘍摘出術が施行。病理診断は、奇形腫と診断。大きさは230×105×60mm、組織の大部分は成熟組織で、部分的に未熟な部分が認められ、Grade 1の未分化型腫と診断。骨組織、軟骨組織と脂肪織、皮膚組織、脈絡叢とグリア組織、未熟な神経上皮性組織などが混在して見られた。術前血中CA19-9は83.4U/ml(正常値37以下)、CA125は36.9U/ml(正常値35以下)と高値を示した

が、術後3月にはそれぞれ27.0U/ml、12.0U/mlと正常化した。

考察(1): 本例の意義; 本症例は抗グルタミン酸受容体抗体の測定はなされていないが、辺縁系脳炎に卵巣奇形腫が発見された初期の報告例である。卵巣奇形腫が発見される前に脳炎は沈静化しており、脳炎症状の発現における卵巣奇形腫の意義について考える上で重要なヒントを与える例である。また、現在卵巣奇形腫が発見された場合にどう処置すべきか、即ち卵巣を温存できるのか、全摘出しなければならないのか考えさせる例であった。

このように今後EAGRA疑診例があった場合、如何に迅速に診断すべきか、そして、OTが発見された場合の処置の仕方に関しては、慎重な対応が必要である。

(2) EAGRAが疑われる時の診断フローチャートの提案とMR画像診断の撮像条件:

もしEAGRAが疑われる症例に出会った場合、如何に迅速に診断に至るのが問題になる。その場合、ウイルス脳炎に係る診断や自己抗体関連辺縁系脳炎(A MED-ARE)かどうかの診断には、どうしても一定の手順と時間を要する。一般にはその間にも患者の症状が急変することが多いので、出来るだけ迅速な診断が求められる。その為には脳の画像診断、グルタミン酸受容体抗体の存在証明と同様にOTの存在の有無の診断が有用である。そこで、今回OT診断の為のMR撮像条件を表-1のように仮に定めた。そして、そのような患者では意識障害やけいれんなど一般状態もかならずしもよくないであろうことを考慮して、図-1のようなフローチャートで撮影するのが概ねよかろうと考えて提案した。

考察(2)

一般的に卵巣奇形腫の診断はUS, CT, MRIが用いられる。正診率は、US(90%)、CT(100%)、MRIも遜色ない(図-2)。EAGRAが予測される例は若年女性であって、一般状況のよくない状態での診断が予想されるので、非侵襲的なMRIが適格であろうと考えられる。

そして、仮にOTが発見された時の対処の考え方であるが、まづ一般的に偶発的に見つかる場合であるが、対象者となるのは、若年~成熟期~高齢者まで広くあり、発見の契機となる状況は、茎捻転や妊娠により発見される。処置は、茎捻転では卵巣全摘術、そうでなければ嚢腫核出術が適応となる。術式は開腹術のこともあるし、腹腔鏡下核出術が選択される場合がある。それに対してEAGRAで発見される場合には、対象者は比較的若年者から高齢まであって、発見の契機となる状況は、脳炎/脳症の存在、あるいは抗体の証明された例である。腫瘍が小さい可能性があって、念入りに探す必要がある。その場合、診断方法として何が適切か、即ち、USか? CTか? MR Iか?を決めなければならない。また、根治処置と術式の選択をどうすべきか、未だははっきりと方針が決まっているわけではない。なぜなら、患者は比較的若年女性が多いし、将来の挙児希望の可能性も考えておかなければならないからである。その場合、果たして、卵巣全摘?が適応になるのか、或いは、核出術?を選択すべきかが問われなければならないのである。

C. 健康危険情報: なし

D. 研究発表: なし

E. 知的財産権の出願・登録状況: なし

婦人科領域骨盤部MRI 撮像方法

				Seq	TE	TR	FOV	Freq-Mx	Phase-Mx	Th / Gap	Slices
1	Sag	T2W		FSE	102	4000	28	384	224	7.0 / 1.0	19
2	Axi	T1W DualEcho		FSE	Min.Full	650	28	320	192	7.0 / 1.0	20
3	Axi	T1W		FSPGR	In / Out	185	28	320	256	7.0 / 1.0	20
3. のT1Wで卵巣がHighになった場合											
4	Axi	T1W FatSat		FSE	Min.Full	700	28	256	192	7.0 / 1.0	20
5	Axi	T2W		FRFSE	102	4000	28	320	256	7.0 / 1.0	20
6	Cor	T2W		FSE	102	4000	28	320	256	7.0 / 1.0	20
3. のT1Wで卵巣がLowになった場合											
4	Axi	T2W FatSat		FRFSE	102	4000	28	320	256	7.0 / 1.0	20
5	Cor	T2W		FSE	102	4000	28	320	256	7.0 / 1.0	20

表-1：卵巣奇形腫のMR撮像条件の検討

婦人科領域MRI 撮像フローチャート

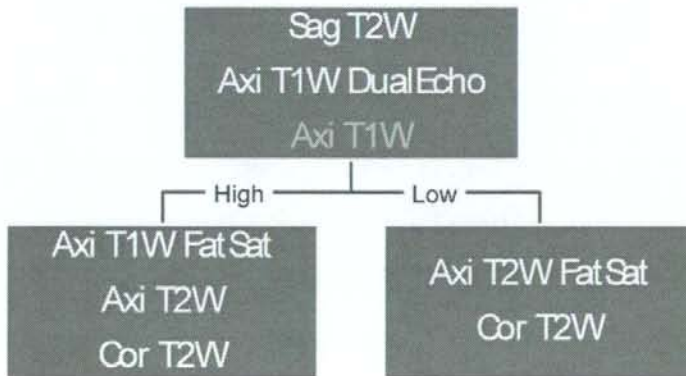


図-1：卵巣奇形腫診断の為のMR撮像手順

婦人科領域MRI

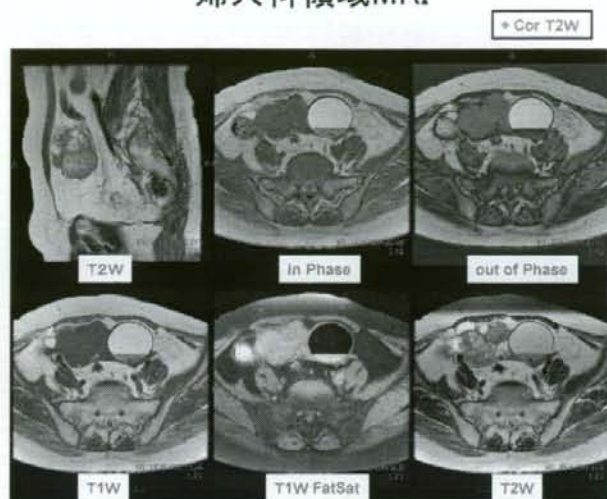


図-2 : 卵巣奇形腫のMR像

各種治療に抵抗性を示した抗NMDA受容体抗体陽性の奇形腫関連脳炎の一例

研究協力者 江里口誠

佐賀大学医学部付属病院リハビリテーション部 助教

研究要旨

卵巣奇形腫に随伴した辺縁系脳炎症例がわが国において報告されていたが、2005年にDalm auらの研究グループが精神症状、痙攣、記憶障害、遷延性意識障害、中枢性低換気の特徴とする脳炎を発症し卵巣奇形腫を合併していた13例に抗神経抗体の存在を見出した。

本疾患は無治療であっても自然回復する例もあるが、半年から数年間を要し長期臥床による合併症の危険も多い。ステロイドパルス療法、血液浄化療法、免疫グロブリンなどの有効性が報告されているが確立されたものはない。

今回われわれはさまざまな治療に抵抗性ではあったが約6ヶ月の経過で軽快した一例を経験したためその臨床像と治療経過について検討を行った。

共同研究者 田畑絵美¹⁾、光武里織¹⁾、南里悠介¹⁾、葉師寺祐介¹⁾、岡田竜一郎¹⁾、水田治男¹⁾、雪竹基弘¹⁾

(¹⁾佐賀大学医学部内科学 神経筋部門)

A. 研究目的

今回われわれは各種治療に抵抗性を示した卵巣奇形腫関連脳炎を経験したので臨床的経過、治療効果、予後について報告する。

B. 研究方法

症例：患者は23歳女性。頭痛、嘔気、顔面のびくつきで発症。その1週間後より幻視、幻聴、妄想などが出現し来院。発熱なし。意識はJCS I-3、項部硬直軽度、Kernig sign陰性。

髄液検査にて細胞数218個/ μ l(単核球213)、糖軽度低下(血清比 0.39)、蛋白114mg/dl、ADA 9.5IU/l、脳波では1Hzの徐波に30Hzの速波が重畳する所見を認めた。頭部MRI FLAIRにて前頭頂葉脳溝に沿った高信号病変、深部白質に小斑状病変を認めた。骨盤部CTにて右

卵巣に径2.5cmの腫瘍を認め成熟卵巣奇形腫が疑われた。急性から亜急性髄膜脳炎として抗生剤、抗ウイルス薬、抗結核薬、ステロイドを投与した。治療にも関わらず口唇をはげしく動かすdyskinesiaや右顔面から右上肢そして全身に広がるけいれん発作が出現し重積状態となった。多剤の抗痙攣薬を投与したが効果なく、人工呼吸器管理とし静脈麻酔薬を使用し鎮静を行った。

経過から奇形腫に伴う自己免疫介在性脳炎を疑い血漿交換療法、ガンマグロブリン投与、右卵巣腫瘍摘出術を行った。摘出術後2ヵ月目より不随意運動は消失し人工呼吸器から離脱した。

(倫理面への配慮)

検体の採取にあたっては、患者ご家族のinformed consentを得た。

C. 研究結果

血清学的検討：

血清HSV, VZV, CMV, 麻疹, 風疹IgG抗体はペア血清により検査を行ったが有意な上昇は認めなかった。髄液中HSVのPCRは陰性であった。血清中各種自己抗体はすべて陰性。抗GluR抗体に関しては、血清・髄液ε2IgMが陽性であった。

右成熟卵巣奇形腫の病理標本では毛髪、皮膚組織、脂肪組織、骨組織とともに、脳組織が認められた。脳組織内にはリンパ球の浸潤がみられた。

本例における血清・髄液中抗NMDAR抗体、卵巣奇形腫内脳組織における免疫染色は金沢医科大学 田中恵子先生へ依頼し検討中である。

D. 考察

1. 本例は臨床経過、検査結果より卵巣奇形腫関連脳炎であると考えられた。

2. 抗NMDAR抗体の一つである抗GluRε2IgM抗体陽性であった。

3. 初診時髄液細胞数、髄液蛋白上昇例は重症例となり、各種治療に抵抗性となる可能性がある。

E. 結論

卵巣奇形腫関連脳炎では早期に免疫療法、卵巣奇形腫切除術を行うことが生命予後、機能的予後に貢献すると考えられた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

第27回日本神経治療学会総会にて報告予定。

H. 知的財産権の出願登録状況

なし。

抗 VGKC 抗体陽性辺縁系脳炎に関する研究

分担研究者 渡邊 修

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経病学・老年病学 助教

研究要旨

抗 VGKC 抗体陽性辺縁系脳炎は、壮年期の患者に起こる亜急性の辺縁系脳炎で、高頻度に SIADH を合併し、免疫治療によく反応する一つの clinical entity であることが明らかになった。しかしながら、病因論的に自己免疫性にも傍腫瘍性にも分類されることから、混乱が生じている。非ヘルペス性辺縁系脳炎 (NHLE) 症例から抗 VGKC 抗体 >400 pM の高力価を呈する 18 症例を VGKC-LE として抽出し、自己免疫性と傍腫瘍性の二群に分けて臨床像について解析した。9 例の傍腫瘍群の腫瘍の内訳は、7 例が胸腺腫で、その他、悪性リンパ腫と肺癌が各 1 例ずつであった。男女比、平均年齢に差異は認められなかった。発症から入院までの期間は、傍腫瘍群で短い傾向だった。経過中の中核症状に差はなかったが、傍腫瘍群の半数例で初発症状として四肢のじんじん感が認められた。抗 VGKC 抗体価については自己免疫群で若干高い傾向にあった。傍腫瘍群において再燃・再燃症例および治療抵抗性を呈する症例が認められた。病初期、自己免疫性と考えられる VGKC-LE 症例でも繰り返し腫瘍のサーベイを行う必要がある。

共同研究者 高田良治¹⁾、長堂竜維¹⁾、有村公良¹⁾ 1) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経病学・老年病学

A. 研究目的

VGKC-LE は、①亜急性の経過をとる、②壮年期発症、③高頻度に低ナトリウム血症を合併、④髄液所見は、通常正常、⑤自己免疫性の側面と傍腫瘍性の側面を併せ持つなどの特徴を有し、免疫療法によく反応する、予後良好の疾患であることが明らかになった。しかしながら、VGKC-LE は、非ヘルペス性辺縁系脳炎の中で、自己免疫性にも、傍腫瘍性にも分類されており、混乱が生じている。今回、VGKC-LE を自己免疫性と傍腫瘍性群の二群に分けて、両群間の異同を明らかにした。

B. 研究対象および方法

対象は、NHLE の臨床診断で、平成 17-20 年に当科に血清が送付された 213 症例。定法の¹²⁵I-alpha-dendrotoxin (IaDTX) を用いた免疫

沈降により抗 VGKC 抗体を測定して、>400 pM の高力価を呈する 18 例を抽出した。便宜的に観察期間（最長 4 年、最短 6 ヶ月）内に腫瘍の存在を指摘できなかった症例を自己免疫群に割り当てた。

従来使用してきた Amersham 社製 IaDTX が供給不能となったため、本年度より、Perkin Elmer 社製の IaDTX へ変更を行った。

（倫理面への配慮）

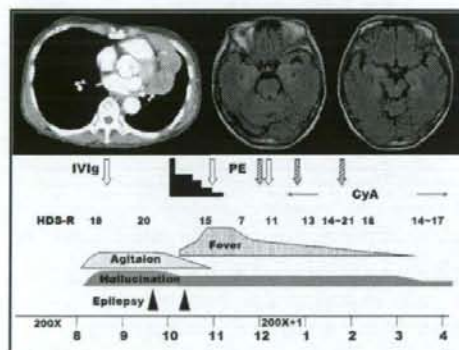
本研究は、鹿児島大学の倫理規定を遵守して行った。患者さんからは、各施設の主治医よりインフォームド・コンセントを得、同意を得られた場合にのみ研究をおこなった。

C. 研究結果

Perkin Elmer 社製 IaDTX は、Amersham 社製に比べ、高力価ではやや高めに測定されるものの今後のアッセイについては問題なく使用できることが、明らかになった。

経過中、腫瘍の存在が明らかになったのは 18 例中 9 例であった。腫瘍の内訳は、胸腺腫 7

例（うち浸潤性胸腺腫5例）、悪性リンパ腫、肺癌（組織型不明）各1例であった。平均年齢は、全体で55.4歳。自己免疫群56.8歳、傍腫瘍群54.0歳で差が認められなかった。男女比はいずれの群も4:5であった。発症から入院までの期間の平均は、自己免疫群111.9日、傍腫瘍群61.2日と傍腫瘍群で短い傾向だった。経過中の中核症状に差異は認められなかったが、傍腫瘍群では、半数例で四肢のじんじん感を病初期に訴えていることが明らかになった。また、抗体価は、自己免疫群 1245 ± 494 pM、傍腫瘍群 968 ± 310 pMと傍腫瘍群で若干低値を示す傾向にあった。自己免疫群では、免疫治療に速やかに反応を呈したが、傍腫瘍群では、免疫療法のみでは症状の改善や抗体の減少は認められず、治療期間が長期におよぶ傾向にあった。胸腺腫切除や化学療法、放射線照射のみでは、辺縁系の症状の改善や抗VGKC抗体の著減はしない。ステロイド療法などの免疫治療が必要である。逆に、図に示す症例の様に、なんらかの理由で、胸腺腫に対する治療が行われないと免疫療法をintensiveに行っても十分な治療効果が得られないことが明らかになった。



D. 考察

今回の検討では、観察期間が十分でないために、自己免疫群の中に傍腫瘍性の症例が紛れている可能性は残る。抗体価が傍腫瘍群において若干低い理由は明らかではないが、傍腫瘍群において、半数例で初発症状として四肢のじんじん感を呈しているのは興味深い。抗VGKC抗体以外の自己抗体の存在も含めて検討する必要

がある。

いずれにしても病初期に腫瘍を検出できない場合でも、再発・再燃症例や四肢のじんじん感を呈する症例、あるいは、ステロイドなどの免疫療法に抵抗する治療経過を呈する場合は、改めて、積極的に腫瘍のサーベイを行う必要があると考えられる。

E. 結論

壮年期発症で、亜急性の臨床経過をたどり、SIADHを合併するNHLEの場合は、VGKC-LEを積極的に疑う必要がある。病初期に腫瘍を検出されなくても、治療抵抗性を呈する症例については引き続き、腫瘍のサーベイを行う必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

渡邊 修、有村公良. 抗K⁺チャンネル抗体とチャンネル病. 神経内科 69: 343-349, 2008

渡邊 修、有村公良. 抗チャンネル抗体. 日本内科学会雑誌 97: 1838-1843, 2008

渡邊 修、有村公良. 自己抗体の産生機序. 日本臨牀 66: 1065-1072, 2008

有村公良、橋口照人、渡邊 修. Crow-Fukase症候群とVEGF. 脳と神経 60(6): 611-619, 2008

2. 学会発表

1. 第20回日本神経免疫学会学術集会, 2008 新潟: 抗VGKC抗体陽性辺縁系脳炎の臨床的検討

2. 第49回日本神経学会総会, 2008 横浜: 本邦における抗VGKC抗体関連辺縁系脳炎～今後の展望も含めて～

3. 第13回日本神経感染症学会 東京: 進行性認知症を呈し、脳生検でPAS陽性顆粒を認め、ST合剤が著効した二症例

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得: なし

実用新案登録: なし

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: AJFNHE)

研究協力者：亀井 聡

日本大学医学部内科学系神経内科学分野 准教授

研究要旨

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: AJFNHE)は重篤で遷延する脳炎であり、診療上苦慮する場合も多い。さらに、2007年に Dalmau らにより、卵巣奇形腫との関連も示唆されている。最近、我々はAJFNHEの実態調査を目的に全国調査をおこなった。今回は、集積例の女性と男性例の臨床像を比較した。[方法]全国調査の基準合致90例中、性別の記載があった80例を対象として、(1)発症年齢、(2)在院期間、(3)臨床症状・症候、(4)人工呼吸器装着の頻度、(5)検査所見、(6)転帰、および(7)腫瘍の合併を比較検討した。[結果](1)平均発症年齢：女性25歳、男性31歳で、いずれも若年成人であり、若干男性が高齢であった。(2)在院期間：平均で女性179日、男性143日であった。(3)臨床症状・症候：①上気道感染症状などの前駆の頻度：女性91%、男性82%でみられた。②初発症状：発熱は女性90%、男性83%、精神症状は女性93%、男性73%でみられ、いずれも高率であった。③経過中の神経症候：意識障害は女性91%、男性92%でみられ、痙攣はいずれも65%、不随意運動は女性55%、男性50%で出現していた。(4)人工呼吸器装着の頻度：女性78%、男性75%であった。(5)頭部MRI：女性は正常71%、側頭葉内側の異常29%、男性は正常67%、側頭葉内側の異常が33%であった。(2)～(5)は両群で有意差なく類似値であった。(6)転帰：女性は死亡4%、軽快96%に対し、男性は死亡25%、軽快75%と軽度ながら男性で死亡率が高かった($p=0.04$)。(7)腫瘍の合併：女性は49%で卵巣腫瘍を認めた。男性例は腫瘍確認められた症例はなかった。この検出率の差は有意($p=0.004$)であった。[考察]急性期に重篤で遷延化する男性例の非ヘルペス性脳炎の臨床像は、女性例と極めて類似していた。しかし、最も大きな相違は、腫瘍の検出率であった。今後、男性例における神経抗体や腫瘍のより詳細な検索が望まれると考えた。[結語]男性例の臨床像は女性例と極めて類似していた。しかし、腫瘍の合併は検出されていなかった。

A. 研究目的

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: AJFNHE)重篤で遷延化する脳炎・脳症であり、診断・治療上苦慮する場合も多い(亀井 聡; 神経研究の進歩 48, 827-836, 2004.)。さらに、卵巣奇形腫との関連も示唆されている(Dalmau J, et al: Ann Neurol 61: 25-36, 2007)。最近、我々は本症の実態調査を目的に全国調査をおこない報告した(Kamei S, et al: Inter Med: 2009 in print)。今回は集積例の女性と男性例の臨床像について比較検討した。

B. 研究方法

病因が確定できなかった脳炎・脳症で、急性期に重篤で1ヶ月以上の遷延化もしくは死亡した非ヘルペス性が確認された症例を対象に、全国200床以上の内科、神経内科、救急救命科、小児科の5030施設にアンケート調査を実施した。調査基準の合致を確認した90症例中、性別について記載のあった80例を対象として、(1)発症年齢、(2)在院期間、(3)臨床症状・症候、(4)人工呼吸器装着の頻度、(5)MRI所見、(6)転帰・治療実態および(7)腫瘍の合併について対比し検討した。なお、この全国調査は患者氏名は無記名にし、生年月日や入退院日、病院の患者番号など、個人を特定することが可能な情報はすべて削除し、患者の登録もランダム化しておこなった。

C. 研究結果

女性68例、男性12例であった。(1)発症年齢：平均で女性25歳、男性31歳で、いずれも若年成人であった。しかし、軽度ながら男性の年齢が有意に高値であった($p=0.03$)。(2)在院期間：平均で女性179日、男性143日であった。(3)臨床症状・症候：①上気道感染症状などの前駆の頻度：女性で91%の症例でみられ、男性では82%でみられた。②初発症状：発熱は女性90%、男性83%でみられ、精神症状は女性93%、男性73%でみられ、いずれも高率であった。③経過中の神経症候：意識障害は女性91%、男性92%でみられ、痙攣はいずれも65%、不随意運動は女性55%、男性50%で出現していた。(4)呼吸障害により人工呼吸器を要した頻度：女性78%、男性75%といずれも高率であった。(5)頭部MRIは、女性では正常71%、側頭葉内側の異常が29%、男性では正常67%、側頭葉内側の異常が33%であった。(2)～(5)はいずれも両群で有意差はなく類似した値であった。(6)転帰：女性では死亡4%、軽快96%に対し、男性では死亡25%、軽快75%と軽度ながら有意に男性で死亡率が高かった($p=0.04$)。(7)腫瘍の合併：女性では精査された41例中20例(49%)で卵巣腫瘍を認めた。一方、男性例では精査された10例中腫瘍が確認されたのは1例もなかった。この検出率の差は有意な相違($p=0.004$)であった。

D. 考察

急性期に重篤で遷延化する男性例の非ヘルペス性脳炎の臨床像は、女性例に比較し、若干年齢が高く、死亡率が軽度ながら高いものの、女性例と極めて類似していた。男性例は女性例と同様に、若年成人に好発し、発熱・精神症状で発症し、意識障害・痙攣・不随意運動を主徴とし、人工呼吸器を要す場合も多く、急性期は重篤だが、転帰良好例が多い結果であった。しかしながら、最も大きな相違点として、男性例では腫瘍の合併が検出されていないことが挙げられた。

本症の男性例の存在は、Tüzün E, Dalmau J が、2007年末に少数ながら抗NMDAR NR1/NR2 heteromer 抗体を有する男性例の存在をreviewに記載している(Tüzün E, Dalmau J. *Neurologist* 13: 261-271, 2007)。男性例の病因として、女性例と臨床像が類似していること

から、奇形腫などによる傍腫瘍性神経疾患が考えられ、今後は縦隔奇形腫やseminomaなどにも留意し、MRIや3D-CTなどによる、より詳細な検索が必要と考えた。

E. 結論

AJFNHE の集積例を男女別で臨床像を検討した。男性例の臨床像は女性例と類似していた。しかし、腫瘍の合併は検出されていなかった。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

<原著論文>

- 1) Kamei S, Hara M, Serizawa K, Murakami M, Mizutani T, Ishiburo M, Kawahara R, Takagi Y, Ogawa K, Yoshihashi H, Shinbo S, Suzuki Y, Yamaguchi M, Morita A, Takeshita J, Hirayanagi K: Executive dysfunction Using Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 23(4), 566-573, 2008.
- 2) Suzuki K, Miyamoto T, Miyamoto M, Okuma Y, Hattori N, Kamei S, Yoshii F, Utsumi H, Iwasaki Y, Iijima M, Hirata K: Excessive daytime sleepiness and sleep episodes in Japanese patients with Parkinson's disease. *Journal of The Neurological Sciences* 271 (1-2), 47-52, 2008.
- 3) Serizawa K, Kamei S (correspondence author), Morita A, Hara M, Mizutani T, Yoshihashi H, Yamaguchi M, Takeshita J, Hirayanagi K: Comparison of quantitative EEGs between Parkinson's disease and age-adjusted normal controls. *Journal of Clinical Neurophysiology* 25 (6), 361-366, 2008.
- 4) Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto T, Okuma Y, Hattori N, Kamei S, Yoshii F, Utsumi H, Iwasaki Y, Iijima M, Hirata K: Correlation between depressive symptoms and nocturnal disturbances in Japanese patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 15, 15-19, 2009.
- 5) Taira N, Kamei S (correspondence author), Morita A, Ishihara M, Miki K, Shiota H, Mizutani T: Predictors of prolonged

clinical course in adult patients with herpes simplex virus encephalitis. Internal Medicine, 48, 89-94 2009.

- 6) Ishihara M, Kamei S (correspondence author), Taira N, Morita A, Miki K, Naganuma T, Minami M, Shiota H, Hara M, Mizutani T: Hospital-based study of prognostic factors in adult patients with acute community-acquired bacterial meningitis in Tokyo, Japan. Internal Medicine, 2009 (in print).
- 7) Kamei S, Taira N, Ishihara M, Sekizawa T, Morita A, Miki K, Shiota H, Kanno A, Suzuki Y, Mizutani T, Itoyama Y, Morishima T, Hirayanagi K: Prognostic Value of Cerebrospinal Fluid Cytokine Changes in Herpes Simplex Virus Encephalitis. Cytokine, 2009 (in print).
- 8) Kamei S, Kuzuhara S, Ishihara M, Morita A, Taira N, Togo M, Matsui M, Ogawa M, Hisanaga K, Mizutani T, Kuno S: Nationwide Survey of Acute Juvenile Female Non-Herpetic Encephalitis in Japan-Relationship to Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis-. Internal Medicine, 2009 (in print).

<プロシーディング>

- 1) 亀井 聡: ヘルペス脳炎治療における副腎皮質ステロイド薬の併用. 「第14回ヘルペス感染症フォーラム」PROCEEDINGS, pp28-32, マッキヤン・ヘルスケア, 東京, 2008.
- 2) 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: AJFNHE) (シンポジウム: ADEM および小児/若年女性に好発し痙攣重積を特徴とする急性非ヘルペス性脳炎特殊型). Neuroinfection 13(1), 79-84, 2008.
- 3) 亀井 聡: 若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎(AJFNHE)との関係・異同[シンポジウム: 抗-N-Methyl-D-Aspartate Receptor (NM DAR)脳症]. 臨床神経学 48(11), 916-919, 2008.
- 4) 亀井 聡: 単純ヘルペス脳炎の治療 (シンポジウム: 神経感染症の治療 Up to Date). Neuroinfection 14(1), 2009 (印刷中).
- 5) 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: AJFNHE) -全国

調査の報告-(ワークショップ:若年女性に好発する脳炎). Neuroinfection 14(1), 2009 (印刷中).

<総説>

- 1) 鈴木 裕, 亀井 聡: 新版 処方計画法. 化膿性髄膜炎. 総合臨床 57 (増刊), 1366-1367, 2008.
- 2) 鈴木 裕, 亀井 聡: 新版 処方計画法. 結核性髄膜炎・真菌性髄膜炎. 総合臨床 57 (増刊), 1370-1372, 2008.
- 3) 亀井 聡, 原 元彦, 芹澤 寛, 村上正人, 水谷智彦, 石風呂素子, 川原律子, 高木有紀子, 小川克彦, 吉橋廣一, 新保 暁, 鈴木 裕, 山口 舞, 森田昭彦, 竹下 淳, 平柳 要: 論文紹介. パーキンソン病における遂行機能障害の「遂行機能障害症候群の行動評価 (Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome: BADS)」を用いた分析. 日大医誌 67(3), 194, 2008.
- 4) 亀井 聡: My Research. パーキンソン病の遂行機能障害におけるBehavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS)を用いた分析. PD Today 25, 17, 2008.
- 5) 亀井 聡: Topics. ヘルペス脳炎治療における副腎皮質ステロイド薬の併用. Herpes Management 12(1), 5, 2008.
- 6) 亀井 聡: 基礎研究の新たな方向性を解く. 疾患解明Overview. 単純ヘルペス脳炎. 実験医学 27(3), 453-457, 2009.
- 7) 亀井 聡: 成人細菌性髄膜炎の治療. 日本集中治療医学会雑誌, 2009 (印刷中).
- 8) 亀井 聡: 若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎. 神経内科, 2009 (印刷中).

<著書>

- 1-1) 亀井 聡: 細菌性髄膜炎. 内科学第9版 (矢崎義雄, 小俣政男, 水野美邦ほか編). pp. 1819-1821, 朝倉書店, 東京, 2007.
- 1-2) 亀井 聡: 結核性髄膜炎. 内科学第9版 (矢崎義雄, 小俣政男, 水野美邦ほか編). pp. 1822, 朝倉書店, 東京, 2007.
- 1-3) 亀井 聡: 脳膿瘍. 内科学第9版 (矢崎義雄, 小俣政男, 水野美邦ほか編). pp. 1822-1823, 朝倉書店, 東京, 2007.
- 1-4) 亀井 聡: 静脈洞感染症. 内科学第9版 (矢崎義雄, 小俣政男, 水野美邦ほか編). pp. 1823, 朝倉書店, 東京, 2007.
- 1-5) 亀井 聡: 脊髄硬膜外膿瘍. 内科学第9版 (矢崎義雄, 小俣政男, 水野美邦ほか編).

- pp. 1823-1824, 朝倉書店, 東京, 2007.
- 1-6) 亀井 聡: その他の細菌感染症. 内科学第9版(矢崎義雄, 小俣政男, 水野美邦ほか編). pp. 1824, 朝倉書店, 東京, 2007.
 - 2) 亀井 聡: 細菌性髄膜炎の治療ガイドライン. Annual Review 神経 2008, pp. 109-115, 中外医学社, 東京, 2008.
 - 3) 鈴木 裕, 亀井 聡: 髄膜炎・脳炎. 病気と薬パーフェクト Book 2008, pp. 1222-1228, 南山堂, 東京, 2008.
 - 4) 吉橋廣一, 亀井 聡: 09 Case: 頭痛と発熱を主訴に来院した35歳女性. 専門医を目指すケース・メソッド・アプローチ 6. 神経疾患 Neurological Diseases (鈴木則宏編), pp. 86-96, 日本医事新報社, 東京, 2008.
 - 5) 三木健司, 亀井 聡: 細菌性髄膜炎. 神経疾患・診療ガイドライン-最新の診療指針-(鈴木則宏 編), 総合医学社, 東京, 2008 (印刷中).
 - 6) 亀井 聡: 慢性および再発性髄膜炎. ハリソン内科学(原著第17版) vol. 2 (日本語版)(監修: 福井次矢, 黒川 清), pp. メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2009 (印刷中).
 - 7) 原 元彦, 亀井 聡: 細菌性髄膜炎の最新の抗菌薬の選択は. EBM 神経疾患の治療 2009-2010 (岡本幸一, 棚橋紀夫, 水澤英洋 編), 中外医学社, 東京, 2009 (印刷中).
2. 学会発表
〈シンポジウム〉
- 1) 亀井 聡: 急性細菌性髄膜炎治療ガイドライン-成人例の治療(イブニングセミナー). 第12回 日本神経感染症学会, 福岡, 2007, 10.
 - 2) 亀井 聡: 中枢神経系感染症と微生物検査(シンポジウム: 救急医療現場からみた微生物検査へのニーズ) 第19回日本臨床微生物学会, 東京, 2008, 1.
 - 3) 亀井 聡: 本邦における若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎の実態. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 平成19年度合同シンポジウム, 東京, 2008, 2.
 - 4) 亀井 聡: 細菌性髄膜炎. 第19年度 日本神経学会生涯教育講演会, 名古屋, 2008, 3.
 - 5) Kamei S: Relationship between Anti-NMDAR

- Encephalitis and Acute Juvenile Female Non-Herpetic Encephalitis (AJFNHE). The 49th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology [Symposium Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor (NMDAR) Encephalitis (Encephalopathy)], Yokohama, 2008, 5.
- 6) 亀井 聡: 神経感染症のガイドラインとその先の展望 (特別講演). 第22回日本神経救急学会総会, 東京, 2008, 6.
 - 7) 亀井 聡: 単純ヘルペス脳炎(HSVE)の治療(シンポジウム). 第13回日本神経感染症学会, 東京, 2008, 10.
 - 8) 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: AJFNHE)-全国調査の報告-(ワーキングショップ). 第13回日本神経感染症学会, 東京, 2008, 10.

〈一般演題〉

- 1) 石原正樹, 森田昭彦, 亀井 聡, 小川雅文, 葛原茂樹, 松井 真, 久永欣哉: 中枢神経系感染症の疫学調査-若年女性に好発する非ヘルペス性急性脳炎の全国調査 第1報- 第3回 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「神経疾患の診断・治療・予防に関する包括的臨床研究班」(主任研究者: 久野貞子)班員会議. 東京, 2008, 1, 19.
- 2) 小川克彦, 原 元彦, 大石 実, 亀井 聡, 水谷智彦: 外転神経麻痺を呈した脳幹梗塞の検討. 第33回日本脳卒中学会, 2008, 3.
- 3) 高橋 栄, 小島卓也, 金野倫子, 斉藤 勉, 亀井 聡, 内山 真: 探索眼球運動を中間表現型とした統合失調症の相関研究. 第482回日大医学会例会. 東京, 2008, 3, 1.
- 4) 菅野 陽, 芹澤 寛, 三木健司, 亀井 聡, 水谷智彦: PAM/BPで一時軽快するも再増悪を認め、VCMの追加投与により軽快したPISP髄膜炎の70歳女性. 第184回日本神経学関東地方会. 東京, 2008, 3, 1.
- 5) 小川克彦, 芹澤 寛, 亀井 聡, 水谷智彦: MRIで一側側頭葉皮質に局限した異常信号を認め、意識消失発作で発症した非ヘルペス性急性脳炎の1例. 第22回城北てんかん研究会.

- 東京, 2008. 3. 6.
- 6) 水谷智彦, 本間 啄, 上原健司, 亀井 聡, 鈴木 裕, 原 元彦, 垣見重雄: Familial parkinsonism and dementia with ballooned neurons, argyrophilic neuronal inclusions, atypical neurofibrillary tangles, tau-negative astocytic fibrillary tangles, and Lewy bodies further observations. 第89回関東臨床神経病理懇話会, 東京, 2008. 3. 15.
- 7) 亀井 聡, 原 元彦, 芹澤 寛, 森田昭彦, 石風呂素子, 川原律子, 村上正人, 水谷智彦: BADS (Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome)によるパーキンソン病の遂行機能障害に対する要因別分析. 日本大学学術フロンティア推進事業「認知・記憶・行動の脳内メカニズム」平成19年度研究会, 東京, 2008. 3. 22.
- 8) Mizutani T, Takeshi I, Ozawa T, Kakemi S, Honma T, Uehara K, Kamei S, Suzuki Y, Hara M: Familial parkinsonism and dementia with ballooned neurons, argyrophilic neuronal inclusions, atypical neurofibrillary tangles, and Lewy bodies-further observations. The 9th European Congress of Neuropathology, Athens, Greece, 2008. 5. 9.
- 9) 亀井 聡, 原 元彦, 芹澤 寛, 森田昭彦, 水谷智彦: パーキンソン病(PD)における遂行機能障害(ExD)のBADSによる各要素の検討. 第49回日本神経学会総会, 東京, 2008. 5. 16.
- 10) 森田昭彦, 芹澤 寛, 亀井 聡, 水谷智彦: パーキンソン病におけるHoehn-Yahr stage (H&Y)と脳波の徐波化との関連性についての検討. 第49回日本神経学会総会, 東京, 2008. 5. 17.
- 11) 大熊泰之, 亀井 聡, 森田昭彦, 吉井文均, 山元・正, 橋本しをり, 内海裕也, 平田幸一, 服部信孝, 高橋一司, 野川 茂: パーキンソン病における疲労の検討. 第49回日本神経学会総会, 東京, 2008. 5. 15.
- 12) 原 元彦, 亀井 聡, 水谷智彦, 塩田宏嗣, 小川克彦, 吉田行弘: Parkinson病の遂行機能障害に関する検討: BADSとFABの下部検査の比較. 第45回日本リハビリテーション医学会学術集会, 横浜, 2008. 6. 4.
- 13) Kuno S, Kamei S, Kuzuhara S, Ogawa M, Matui M, Hisanaga K, Ishihara M, Morita A, Mizutani T: Nation-wide survey for severe encephalitis of unknown etiology with prolonged clinical course in Japan. The 12th International Congress of Parkinson's disease and Movement Disorders, Chicago, USA, 2008. 6. 23.
- 14) 亀井 聡, 平良直人, 石原正樹, 三木健司, 森田昭彦, 糸山泰人, 水谷智彦: 単純ヘルペス脳炎(HSVE)の髄液サイトカインの動態に対する転帰および治療との関連. 第26回日本神経治療学会総会, 横浜, 2008. 6. 27.
- 15) 小川克彦, 亀井 聡, 水谷智彦: Gabapentinの投与により異常感覚が軽減した延髄外側症候群の男性例. 第26回日本神経治療学会総会, 横浜, 2008. 6. 27.
- 16) 竹下 淳, 吉橋廣一, 三木健司, 亀井 聡, 水谷智彦: 硬膜移植後20年を経て発症したCreutzfeldt-Jakob病の29歳女性例. 第186回日本神経学会関東地方会, 東京, 2008. 9. 6.
- 17) 菅野 陽, 芹澤 寛, 三木健司, 亀井 聡, 水谷智彦: 無菌性髄膜炎を合併した再発性多発軟骨炎の1症例. 第13回日本神経感染症学会総会, 東京, 2008. 10. 11.
- 18) 石原正樹, 田中寅彦, 平良直人, 森田昭彦, 菅野 陽, 山口 舞, 市原和明, 石川晴美, 小川克彦, 塩田宏嗣, 原 元彦, 亀井 聡, 早川 智, 清水一史, 水谷智彦: Mollaret 髄膜炎の髄液サイトカイン・ケモカインの定量に関する研究. 第13回日本神経感染症学会総会, 東京, 2008. 10. 11.
- 19) 平良直人, 田中寅彦, 石原正樹, 三木健司, 南 正之, 東郷将希, 芹澤 寛, 菅野 陽, 亀井 聡, 清水一史, 早川 智, 水谷智彦: 再発熱を呈した肺炎球菌性髄膜炎におけるサイトカインの動態. 第13回日本神経感染症学会総会, 東京, 2008. 10. 11.
- 20) 菅野 陽, 芹澤 寛, 三木健司, 亀井 聡, 水谷智彦: bラクタマーゼ産生アモキシシリン/クラブラン酸耐性インフルエンザ菌(BLPACR)による細菌性髄膜炎の36歳女性例. 第187回日本神経学会関東地方会, 東京, 2008. 11. 29.
- 21) 塩田宏嗣, 原 元彦, 亀井 聡, 水谷智彦: 院外心停止蘇生後症例のBurst Suppression (BS)所見についての一考察. 第38回日本臨床神経生理学学会総会, 神戸, 2009. 11. 13.
- 22) 亀井 聡, 石原正樹, 森田昭彦, 久野貞子, 小川雅文, 葛原茂樹, 松井 真, 久永欣哉: 中枢神経系感染症の疫学調査-若年女性に好発する非ヘルペス性急性脳炎の全国調査 第2報: 女性例と男性例の臨床像の対比-. 第4回厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「神経疾患の診断・治療・予防に関する包括的臨

床研究班」(主任研究者:久野貞子)班員会議。
東京, 2008. 11. 29.

- 23) 亀井 聡, 石原正樹, 森田昭彦, 久野貞子, 小川雅文, 葛原茂樹, 松井 真, 久永欣哉: 若年女性に好発する非ヘルペス性急性脳炎の全国調査: 女性例と男性例の臨床像の比較-. 厚生労働科学研究費. 平成20年度「急性脳炎のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明・早期診断・治療法確立に関する臨床研究」班会議. 東京, 2008. 12. 5.
- 24) 藤岡和美, 大石 実, 亀井 聡, 矢野希世志, 竹本明子, 高橋元一郎, 藤岡 彰: 片頭痛患者におけるflow-mediated vasodilationとnitroglycerin-mediated vasodilation. 第106回日本内科学会総会, 東京, 2009. 4. 10-12.
- 25) 亀井 聡, 芹澤 寛, 森田昭彦, 水谷智

彦: パーキンソン病の遂行機能障害における脳波徐波化の局在. 第50回日本神経学会総会. 仙台, 2009. 5. 20-22.

- 26) 森田昭彦, 亀井 聡, 芹澤 寛, 水谷智彦: パーキンソン病における認知機能障害と脳波の関連. 第50回日本神経学会総会. 仙台, 2009. 5. 20-22.
- 27) 大石 実, 藤岡和美, 亀井 聡, 水谷智彦: Leukoariosisと脈波伝播速度-ラクナ梗塞患者での検討-. 第50回日本神経学会総会. 仙台, 2009. 5. 20-22.

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当事項無し。