



犬塚 貴氏

号を認め、Hu抗体は髄液・血清ともに陽性でした。ヘルペス脳炎に関してはPCR・IgM・IgGを測定しましたがすべて陰性。非ヘルペス性脳炎に関しては経過より除外しました。SLEは診断基準から、Wernicke脳症は病歴より可能性は低いものの、ビタミンB1製剤を点滴内に混注し経過を診ました。

犬塚 そうすると、本症候群の中には脳炎脳症の疑いということで救急で扱うような病態を呈しうるといえることですね。

樹田 はい。意識障害・痙攣にて発症する例もあるため、鑑別に挙がるかと思えます。

犬塚 それでは櫻井先生、いかがですか。

櫻井 私たちが経験した例は、65歳の男性の方です。入院1カ月前から物が二重に見えるとか、歩行時のふらつきが徐々に出現してきたということで、近医眼科で診察上異常がなく、近くの脳神経外科を受診されました。MRIを撮りましたら、側頭葉内側に高信号域があったということで、当院に紹介され入院になりました。

入院時の症状としては両側の眼球運動障害と、注視方向性の眼振があり、左の中枢性の顔面神経麻痺もみられ、左半身では頸部以下のしびれがありました。また、左の肺門部に辺縁が平滑な3×4センチの腫瘤影がありました。この腫瘤影は1年前から指摘されていて、組織診断には

至らなかったんですけれども、近医でずっとフォローされていたという経緯がありました。

入院して血液検査を行いましたら、腫瘍マーカーのNSEとProGRPが軽度上昇していたということで、傍腫瘍症候群による辺縁系脳炎、脳幹脳炎を考えて、検査を進めていったという経緯です。

犬塚 脳幹の症候がかなりあるということでしょうか。画像上は辺縁系に所見があったようですが、当初は意識障害はあまり強くなかったのですか。

櫻井 入院当初は意識レベルはJCS1-2くらいで、入院後不穏や幻覚も出現してきました。

犬塚 わかりました。脳炎、脳症との鑑別が必要な病態であっても、救急で入ってくるというような例もあれば、比較的局所的な症候のみ示す例もあるということですね、それでは吉野先生いかがですか。

吉野 私の経験した例は亜急性小脳変性症です。症状の進行はrashで急性の小脳炎という方がふさわしいような感じの症例です。46歳の女性の方で、頭痛で発症しその6日後にしゃべりがおかしい、ふらつくということで、翌日に市内の脳外科の病院に入院しております。急性に進行する小脳失調だったので、最初は脳血管障害が疑われまして、CTスキャン等行われました。脳梗塞は否定されましたが進行性であり、当初から傍腫瘍性症候群を疑われました。しかしCTスキャンは、胸部、腹部を含め、全身行われましたが、腫瘍性病変はみつきりませんでした。

大学病院に入院したのが発病25日後でしたが、髄液細胞が3分の1.064と、非常に高値を示しておりました。小脳を主座にした炎症が生じていると判断しプレドニゾン100mg経口投与を開始しました。

しかし、残念ながら症状はよくなりませんでした。何回か繰り返し、腫瘍検索しましたが、腫瘍マーカー含めて、全くひっかからなかったんですね。

患者さんは寝たきりで、強い小脳失調がずっと続きました。入院7カ月後に食欲不振が出現し、この頃のX線で肺門部の腫瘍陰影が初めてみつき、翌月には、腋窩リンパ節が触れるようになりました。リンパ節生検の結果、悪性腫瘍の転移ということがわかり、傍腫瘍性症候群だということがはっきりしました。翌年の春にお亡くなりになりました。非常に教訓深い症例で、急性の小脳炎と、鑑別が難しい症例でした。

犬塚 小脳を舞台とした急性疾患ですね。大人の急性小脳炎というのは、どちらかといえば珍しいと思いますが、傍腫瘍性小脳変性症は大きな一つの鑑別診断だと思います。このように細胞数が非常に高く腫瘍検索を繰り返しても、なかなか見つからないとなると炎症性の疾患を考えたくなると思います。腫瘍さえ見つければ傍腫瘍性として確かなのに、という状況が続いていて、半年後になってようやく腫瘍が見つかったということですね。

吉野 そうですね。

犬塚 最終的には剖検でも、傍腫瘍性小脳変性症ということが証明されたのですね。それでは他にも、臨床型があると思いますので、服部先生に紹介してもらいます。

服部 傍腫瘍性症候群では、ニューロパチーがしばしばみられます。その臨床特徴はsubacute sensory neuropathy（亜急性感覚性ニューロパチー）という言葉で表現されるように、亜急性に進行して、感覚障害が優位です。我々は17例で検討しましたが、半数以上の症例では3カ月以内で進行しており、6カ月以内の進行はほぼ9割を占めます。亜急性に進行する感覚優位のニューロパチーを見たら、傍腫瘍性のものを念頭に置かなければいけないと思います。

それから、17例中15例でニューロパチーが腫瘍の発見に先行しています。ニューロパチーの症状から6カ月以内に腫瘍がわかったのが、17例中5例ですね。1年以内にわかったのが、17例中13例。その一方で、中には腫瘍が見つかる



樹田道人氏

までに1年以上かかっているという症例も、2例あるんですね。状況証拠から、まずどこかに腫瘍があるのではないかと考えて、頑張って探しても、なかなか見つからないというケースがあり、それが大きな問題点だと思います。

また、傍腫瘍性症候群のニューロパチーはいわゆるsensory ataxic neuropathy（感覚失調性ニューロパチー）といひまして、大径線維がやられることによって、深部感覚障害が前景に現れるということが、以前から指摘されています。しかし、よく症候をみると、必ずしもその感覚失調症状だけではなくて、小径線維脱落の症状である痛みを訴えるというケースもかなりあることが、最近の検討でわかってきました。後根神経節の比較的大型の神経細胞がターゲットになると、今までずっと言われてきたのですが、小型の神経細胞もターゲットになりうるわけです。

最後に感覚障害の分布が重要です。一般的には対称的な分布が多いと言われてきましたが、非対称的だったり局在性な分布をとるものが結構あるんですね。これらの感覚障害がどうして起こるかということですが、おそらく後根性神経節病変がレベルによってばらつきがあることが原因だろうと考えられます。中核的な症状はataxic neuropathyですけれども、よく見ると多



櫻井岳郎氏

様性があるということが最近わかってきた大事な点です。

犬塚 運動系の障害を巻き込むということはあまりないですか。

服部 基本的には後根性神経節の病変なので、運動系は巻き込まないのですが、よく調べますと結構、萎縮を伴う症例があったりしますね。ですから、運動系の所見があるから、傍腫瘍性症候群のニューロパチーを否定してしまうというのは問題だと思います。大径線維がやられる場合は、深部感覚障害が強くなるため、見かけ上は運動機能が損なわれていると、誤解される場合がしばしばありますが、その一方で、詳細にみると萎縮があるとか、運動機能もやられているということもありますから、慎重に所見をとらなければいけないと思っています。

犬塚 ニューロパチーもなかなか幅があるということだと思いますが。

服部 そうですね。

犬塚 だいたい主な臨床型については、今4人の先生からご紹介してもらいましたが、そのほかの臨床型はどうでしょうか。典型的な臨床型を示すものとして、臨床の現場で知っておかなければいけないようなものはありますか。

樹田 その他の臨床型としては表のようなものが認められます。代表例なLambert-Eaton節無

力症候群 (LEMS) やopsoclonus-myoclonus症候群に関しては次のような特徴が挙げられます。LEMSに関しては、胸腺腫や肺小細胞癌に合併することが多く、下肢の近位筋優位の筋脱力や筋痛、あるいは口腔内の乾燥感や勃起障害といった自律神経症状が特徴的です。重症筋無力症とは違い外眼筋の麻痺や呼吸筋の障害は少ないとされています。誘発筋電図で低頻度の刺激ではwaningが、高頻度の刺激になるとwaxingが認められます。LEMSが他の傍腫瘍性症候群と違う点は、治療によって改善が認められることが多い点です。

Opsoclonus-myoclonus症候群は成人ではウイルス感染後にも起こるといわれていますが、肺小細胞癌・乳癌などに合併することがあります。小児では、神経芽腫との合併が認められます。一方でマイコプラズマ感染に合併したという報告もあるため注意が必要です。症状としては眼球のopsoclonusに加えて、体幹の運動失調やmyoclonusが特徴的です。治療は腫瘍に対する治療とともにクロナゼパムやビタミンB1によって改善が見られたという報告もあるため、対症治療として試してみるのもいいかと思います。

犬塚 傍腫瘍性症候群というのは非常に多彩なものですが、これまでの話から神経症候がかなり急性、あるいは亜急性に出てきた時に、考えなければいけない一つの疾患だろうと思います。悪性腫瘍と臨床型の間に、比較的一定のパターンがあるようですけれども、腫瘍の発見、あるいは神経症状の発症のタイミングということに関して、追加の発言はありますか。

吉野 そうですね。亜急性小脳変性症の場合ですと大部分が、3カ月から6カ月くらい、腫瘍の発見の前に先立って、神経症状が出てくるということが言われております。疑ったらやはり繰り返し腫瘍検索をするということが必要だと思います。最近ではPETだとか、まだ保険診療にはなっていませんが、特異的な抗体の検索を専門の施設にお願いすることも可能です。そういっ

表. 傍腫瘍性神経症候群の典型的な神経病型・症候と合併腫瘍, 自己抗体

神経病型	症候	合併腫瘍	抗神経抗体 (認識抗原)
Lambert-Eaton 筋無力症候群	易疲労性, 下肢筋力低下 高頻度刺激で漸増現象	肺小細胞癌 ときに 胃癌, 脳腺腫	抗 P/Q, N, L-VGCC($\alpha 1, \beta$ subunit), 抗シナプトタグミン, 抗 amphiphysin, 抗 CRMP-5
亜急性小脳変性症 (PCD)	亜急性発症で進行性の四肢・ 体幹・言語の失調 and/or 脳幹脳炎	卵巣癌など婦人科 癌, 乳癌	*抗 Yo(pcd17/cdr62), cdr34
		Hodgkin リンパ腫	抗 Tr, 抗 mGluR1
		肺小細胞癌	抗 Hu (HuD, HuC, Hel-N1), 抗 VGCC, 抗 CV2, 抗 CRMP-5
		乳癌	*抗 Ri(Nova1, Nova2)
傍腫瘍性脳脊髄炎/ 感覚性ニューロパチー	辺縁脳炎, 脳脊髄炎, 小脳炎, 脳幹脳炎, 感覚性失調, 感覚/ 運動性ニューロパチー	肺小細胞癌, まれに前立腺癌, 胃癌, 乳癌	抗 Hu (HuD, HuC, Hel-N1), 抗 CV2, 抗 amphiphysin, 抗 CRMP-5
		辺縁脳炎 and/or 脳幹脳炎	精巣癌 奇形腫
傍腫瘍性オプシクローヌス/ ミオクローヌス	不随意, 不規則な衝動性眼球 運動, ミオクローヌス, 失調	乳癌 (腺癌)	*抗 Ri (Nova1)
傍腫瘍性網膜変性症	羞明, 夜盲, 進行性視力低下, リング状暗点	肺小細胞癌, 婦人科癌	抗 recoverin, 抗 Hsc70
		黒色腫	抗網膜双極細胞
stiff-man(person) 症候群	発作性有痛性筋痙攣, 筋硬直 自律神経症状, 持続性筋放電	大腸癌, 肺癌, Hodgkin リンパ腫	抗 GAD, 抗 gephyrin
		乳癌	抗 amphiphysin
ニューロミオトニア	筋痙攣, 仮性ミオトニア, ミオキミア	胸腺腫, 肺小細胞癌 Hodgkin リンパ腫	抗 VGKC, 抗 CRMP-5

*ほとんど女性のみ

たことを組み合わせると、疑いさえすれば、早期発見につながっていくのではないかなと期待をしています。

大塚 今、悪性腫瘍の検索のことで話が出ていますが、その辺はどうですか。それからPETの有用性についてもいかがでしょうか。

櫻井 悪性腫瘍の検索としては、やはり疑った場合は、血液で腫瘍マーカーを測ったり、CTやMRI検査などで画像検査を行う。喀痰や髄液の細胞診などを行うというのが一般的に行われていると思います。強く疑われるようであれば、感度はあまり高くありませんがガリウムシンチなどを行う場合があると思います。最近ではPETが行えるところが増えているようです。CTやMRI

など一般的な検査で見つからずに、PETで見つかって診断に有用だったという報告がいくつかあります。ただ、一方でPETで検査をして陰性で、CTでは見つかったということもありますので、PETで見つからなかったからといって、必ずしも腫瘍を否定してよいというわけではないようです。

PETの有用性としては、一度に全身を撮れるという点が、ほかの画像検索に比べて有用ではないかと思います。問題点としては、1センチ以下のものだとPETでは写らないということがありますし、腫瘍を呈さず、びまん性に広がるようなタイプの腫瘍ですと、あまり写ってこないようなので、その点は注意する必要があると思



服部直樹氏

いました。あと、PETで集積した場合ですけれども、炎症性病変、例えば結核やサルコイドーシスなどの場合があるようですので、その解釈には注意する必要があります。

犬塚 ほかに何か追加がありますか。

服部 腫瘍検索といっても絨毯爆撃のようにやるというのは、一般の臨床家にとっては、大変なことだと思うんですね。先ほども言いましたけれども、ニューロパチーの場合は、肺癌が半数近くですから肺にターゲットを絞って、とにかく何度も調べるということをするんです。もちろん原発巣がわからなかったというのがあります。他の臨床型ではどうなんでしょうか。

吉野 亜急性小脳失調症の場合だと、やはり肺癌か、あと多いのが卵巣癌、あと一部は乳癌、その他Hodgkinリンパ腫が少数ありますね。ですから、確かに全身の内臓、あるいは頭のてっぺんから足の先までというよりは、ある程度ターゲットを絞って調べるというのが、日常臨床上実際的です。

犬塚 さっき出たLEMSはかなりに高率に、肺の小細胞癌ですよ。辺縁脳炎はどうか。

櫻井 Hu抗体陽性の辺縁系脳炎の場合も、肺の小細胞癌が多いようです。他に稀に乳癌や、膀胱癌があるようです。辺縁系脳炎の若い男性では精巣癌の例があります。どこまで調べたら

いいのかというのは難しいと思います。

神経・腫瘍共通抗原に対する自己抗体

犬塚 腫瘍の種類と臨床型という問題と同時に、さっきから出ている自己抗体のことですが、特徴的な自己抗体が診断や背景にある腫瘍の手がかりになったりするということもあると思います。自己抗体の診断的な意義、あるいは腫瘍マーカーとしての意義、あるいは病態とのかかわりということで、櫻井先生、お願いします。

櫻井 やはり傍腫瘍症候群の診断においては、腫瘍に先駆けて症状が出てくるということで、診断が難しいとは思いますが、そういった意味で、例えば抗Hu抗体とか、抗Yo抗体とか、特異的な抗体を検出することによって、診断にかなり役立つと思います。そういった診断マーカーと、抗体と腫瘍との関連が強いことが言われていますので、例えば抗Hu抗体であれば、肺の小細胞癌だとか、抗Yo抗体であれば、乳癌や婦人科系の癌など可能性が高くなりますので、その点を集中的に検索することが重要になると思います。

犬塚 逆に言うと、さっき吉野先生の症例のように、マーカーとなる特徴的な自己抗体がつかまらない場合は非常に困るわけですよ。

吉野 そうですね。

犬塚 Acute sensory neuropathyなんかも、抗Hu抗体が多いんだと思うんですけども、なかなかつかまらないという例もありますね。

服部 そうですね。我々が検討した17例の症例では、抗Hu抗体陽性が9例です。それ以外の症例はなかなか見つかってこなかったということですね。ところで、抗Hu抗体陽性例と陰性例とで詳細に検討したところ、抗Hu抗体が出る、出ないで、臨床症候の違いはありませんでした。ですから、抗Hu抗体が重要ではあることは確かですが、抗Hu抗体以外にもいろいろな未知の抗

体があるのではないかと思います。実際、臨床の現場で抗Hu抗体が陰性となると、そこで診断が難しくなるケースがあります。そういう場合どうしたらいいかというのは、常に問題になると思うんですね。

犬塚 既知の、特徴的な抗体がつかまる分には、非常にいいと思いますけれども、ないからと言って傍腫瘍性のものを否定はできないということですね。今お話があったように、抗Hu抗体のあるなしで、病態というか病像にあまり変化がないというお話でしたが、自己抗体の病態に対する意義というのは、今のところどのように考えられていますか。

櫻井 自己抗体が直接病態に関与しているというものと、あまり関係していないけれども、なんらかの免疫の病態にかかわっているのではないかというものがあると思います。直接かかわっていると考えられているものとしては、先ほどお話があったような、LEMSとか、あとstiff-person症候群や、ニューロミオトニア、胸腺腫を伴う重症筋無力症などが代表的な疾患だと思います。

抗体が何らかの病態にはかかわっているけれども、直接関与しているかどうかは明らかではないというものに関しては、抗Hu抗体陽性の辺縁系脳炎や、sensory neuronopathyなどがあるといわれています。

犬塚 そうすると抗体がこの病気を起こしているだろうと、一義的に認められているものとはともかくとして、そうではないものでは診断マーカー、あるいは腫瘍のマーカーというところでしょうか。抗体による直接的な傷害以外の病態を考えないといけなくなってくるということだと思います。

剖検・生検病理像と病態

犬塚 今まで紹介していただいた症例は、剖検、あるいは生検されているようですが、その

病理像から、こういった病態が予想されるのかということについて、お話を進めたいと思います。樹田先生の症例では無治療で経過をみられていたと思いますが、剖検ではどんな所見だったでしょうか。

樹田 肉眼的には両側の海馬の萎縮を認め、萎縮した部分の強拡大では神経細胞の脱落・グリオーシス・基質の粗鬆化・炎症細胞の浸潤を認めました。神経細胞の脱落は、びまん性で全域で脱落してしまうわけではなく、局所的な脱落であり、比較的残存している部分もあるということが特徴的でした。経時的にMRIを撮像してみると、臨床的に症状が最も悪化した際には画像上の異常は認められず、1~2週間遅れてようやく海馬に造影効果が認められました。一方、病理像では辺縁系だけではなく、第3脳室の周囲・視床・視床下部といった、かなり広い範囲に炎症性変化が広がっていました。MRI画像で認められた病変よりも広範囲に炎症が波及していると考えられます。

浸潤しているリンパ球ですが、Bリンパ球に比べてTリンパ球を優位に認めました。Tリンパ球の中でも、CD4+はあまり見られずに、CD8+を優位に認めました。CD8優位であることから液性免疫よりも、むしろ細胞障害性の機序がより深く病態にかかわっているのではないかと考えられます。

犬塚 ありがとうございます。それでは吉野先生。

吉野 私が経験した症例では、病理像で、小脳プルキンエ細胞が全く見つからないというくらいに激しく脱落して、小脳も萎縮しておりました。当初、発症早期に髄液細胞が非常に高かったんですけども、これは経過とともにだんだん減ってきました。ただ剖検ではやはりそれほど強くはないですけども、リンパ球浸潤が見られまして、T細胞を中心とする浸潤でした。

画像の話になりますが、当時はまだMRIはなく、CTだけなんですけれども、初期のうちは小

脳がむしろ腫脹しているような画像であり、また造影効果があるのではないかという、読影の結果でした。

それが腫瘍が見つかった頃には萎縮しておりまして、剖検所見では小脳プルキンエ細胞が全くみられないくらいに小脳の萎縮が進行しておりました。基本的には細胞障害性のTリンパ球の浸潤が、主な病態であったと考えています。

犬塚 服部先生、あのニューロパチーの、症例ですが、病理から見た病態というのはどんなものをお考えでしょうか。

服部 1980年代半ばくらいに、大西先生が、大径線維が選択的に落ちていて、小径線維が比較的保たれているという、末梢神経病理に関する先駆的な報告をされていたと思います。

我々の検討でも、中核となる感覚失調型の場合は、大径線維がやはり優位に落ちています。ところが、一部には感覚失調が前景に出ないで、痛みが強いタイプがあります。こういうのは見てみると、小径線維とかあるいは無髄線維が落ちているというケースが多いんですね。ですから、多少オーバーラップはありますが、大径線維あるいは小径線維のどちらかの障害が優位となりやすいのではないかと思います。ただ、神経生検の病理組織だけ見て、診断というのはなかなか難しいですよ。これはやはり全体とつきあわせて考えないといけないと思います。

もう一つ、後根神経節ですが、これは剖検例での検討ですが、先ほども少し言いましたけれども、頸髄、胸髄、腰髄レベルをそれぞれ調べてみますと、各々レベル間で、神経細胞の落ち方がかなり違ってきます。つまり一様に全部落ちていなくて、落ちているところと、落ちていない後根神経節があるということです。それから同じ後根神経節でも、神経細胞の脱落の分布は不均一です。このために感覚障害の分布が非対称性だったり、局在性が生じるのではないかと思います。また、体幹にも不均一な感覚の障害を呈する特徴もあります。

後根神経節の神経細胞レベルの障害の場合、普通のneuropathyと区別して、neuronopathyとかganglionopathyという言葉と呼ぶことがあります。ちょっと話題がはずれるかもしれませんが、この後根神経節が障害される病態にSjögren症候群があります。このSjögren症候群の場合も中核症状は感覚失調型で、一部の症例では痛みが前景に出ることがあります。自己抗体ははっきりしていませんけれども、後根神経節が攻撃を受けて、傍腫瘍症候群と同じような症状が出るのです。

犬塚 後根神経節に浸潤しているリンパ球については、何か報告はありますか。

服部 あまり詳細な報告はないと思います。

犬塚 抗体が確かに障害する傍腫瘍性症候群もあると思いますけれども、多くは抗体だけでは説明のつかない神経細胞死が起こっていて、おそらく榊田先生の剖検例では、T細胞性の障害が非常に疑われるという説明だったと思います。そういうことで、免疫学的障害と一口に言いますが、多様なメカニズムがあるのだと思います。

治療

犬塚 それでは、次に本症の治療に関して、話を進めていきたいと思います。基本的な背景となるものが悪性腫瘍ですから、悪性腫瘍の治療はどうしたって避けて通れないと思うんですけれども、それと同時に、神経症候に対する治療ということで、免疫学的な障害機序に対する治療ですね。それから対症療法もあると思いますけれども、それぞれご自分の症例を通じて、どんな治療を展開されどんな結果であったかということで、櫻井先生からお願いいたします。

櫻井 私たちの症例は、入院したとき脳幹の局所症候もあったのですが、入院3日目くらいに急に呼吸不全と循環不全がきまして、挿管と昇圧剤の使用をしました。その時は傍腫瘍症候群を強く疑ってはいたのですが、確定診断はま

だつていなかったもので、その時点で抗免疫療法
法のステロイドパルス療法と、ガンマグロブリン
療法を併用して行いました。その後は、呼吸
状態と循環動態は徐々によくなってきて、
一旦装着した人工呼吸器もとれて数日後には、
昇圧剤も中止することができるまでになってい
ます。ただ、顔面神経麻痺や眼球運動障害に関
しては、あまり改善がありませんでした。急性
の呼吸不全や循環不全に対しては、抗免疫療法
が一時的にはありますけれども、効果があっ
たのではないかと考えました。そのあと、抗Hu
抗体が検出され、左肺門部にあった腫瘤を食道
壁を介して穿刺して生検（超音波内視鏡下吸引
針生検）を行ったところ、組織学的に肺小細胞
癌のリンパ節転移であり、傍腫瘍症候群と診断
されました。化学療法を呼吸器内科で行って
いただいたんですけども、肺炎を合併したこと
もあって、化学療法は1クールのみで終わって
しまいました。ですので、抗腫瘍療法が効果があ
ったかどうかという判断は、難しかったと思
います。

辺縁系脳炎に関しての治療を文献的にみてみ
ましたが、抗免疫療法が辺縁系脳炎に効果があ
るという報告は、あまりないといった状況でし
た。治療に関してまとめてある報告を見まし
ても、抗免疫療法だけでは辺縁系脳炎に関する症
状の改善や安定というのはあまり得られていな
いようでして、腫瘍に対する治療を行うことで、
改善したり、症状が安定したりすることが多い
ようです。ですので、早期に腫瘍を見つけて、
腫瘍に対する治療を行っていくということが重
要ではないかと感じました。

犬塚 梶田先生の症例はたまたま積極的な治
療はしないということだったと思いますけれど
やるとすればどんなことを考えたでしょう。

梶田 化学療法を施行するかどうかを最も問
題になりました。しかし気管支鏡を施行できず
肺小細胞癌の確定診断が得られなかったこと、
昏睡状態に至った状態での抗癌剤治療は生命予

後を悪化させる可能性があることから、治療は
断念しました。免疫抑制剤あるいはステロイド
治療の効果があまり期待できなかったことから、
ご家族に説明して、最終的に無治療で経過を診
ていくこととなりました。

結果的には自然の経過で昏睡状態から改善し、
記名力障害のみを残して、独歩にて退院されま
した。退院後、記銘障害は残存したものの辺縁
系脳炎としては病状は安定したため、緩和治療
のみで経過を診ていくこととなりました。

犬塚 そうすると、初期に昏睡までいったが
かなりの部分は可逆的だったのですよね。辺縁系
脳炎では、てんかん重積が起ることも知られて
いますが、そういうこともあったのでしょうか。

梶田 ありました。痙攣発作を繰り返し、徐々
に意識レベルは悪化していきました。

犬塚 それで辺縁系脳炎そのものは、意識障
害という面からみれば、かなりよくなっただけ
けれども、後遺症として、記憶障害が残っている
ということですが、それをどう言うかですね。
改善と言うのかあるいは、ある程度よくなって、
後遺症を残して停止したというのでしょうか。
文献を読む時、「よくなった」というのは、非常
に気をつけて読んでいけないといけませんね。
ある程度よくなったまま停止してしまうような
ことが結構多いんじゃないかなと思います。そ
れでも辺縁系脳炎の中には抗体が一義的な傷害
機序になるものが若干ありますが、他の病型に
比べると、相対的に機能予後がいいんじゃない
かと言われてはいますが、どの程度の後遺
症が残っているかというところは、非常に注意
していかないといけませんね。

吉野先生の症例はどうでしょうか。

吉野 私どもの症例は、当初強い炎症反応が
ありまして、大人の小脳炎か、あるいは亜急性
小脳変性症か、はっきりしない状態が続きまし
た。とにかく炎症所見が強い、髄液の細胞増多
が強いということで、プレドニンをかなり大量
にしつこく使いました。それが効果があったか

どうかわかりませんが、寝たきりだったのが、2カ月後には手をついて、いわゆる端座位、ベッド上で座ってられるという姿勢にまで回復いたしました。ただ、これがステロイドの効果なのか、リハビリの効果だったのか、ちょっとわかりません。

最終的に病理像で、小脳プルキンエ細胞が全く残っていないくらいまで、脱落しております。おそらく当初の強い炎症反応のときにターゲットとなって、小脳のプルキンエ細胞がほとんどやられてしまったのではないかなと考えております。文献上は腫瘍の摘出によって、改善効果が得られることがあるという報告がございますので、やはり腫瘍の発見が治療のキーポイントになるのかなと思います。

私どもの経験した症例においては細胞障害性T細胞が主役を果たしていたと考えますが、一方、文献上ではリツキシマブ、(CD20に対するmonoclonal抗体)で、Bリンパ球性の悪性リンパ腫に対する治療薬が本症候群に効果を示したという、報告もありますので、液性抗体が主体となっている場合もあるでしょう。小脳の神経細胞の障害機序は多様と思われます。

犬塚 服部先生、亜急性感覚性ニューロパチーの治療はどうでしょう。

服部 先ほども話にありましたが、背景にある癌の治療が中心となります。癌の種類に関わらず、生命予後はよくありません。化学療法や放射線治療によって、一時的にはニューロパチーの症状が若干安定したり、進行が止まるという症例はありますが、長期的にみると、少なくとも改善するとは、なかなか言いにくい状況ではないかと思っています。

先ほども申しあげたように、ニューロパチーが先行する場合がほとんどですので、癌診断までは主に神経内科医が関わるが多いと思います。診断がついた時点で、呼吸器内科医などの各科の腫瘍診療医に移ってきます。

ところで、この傍腫瘍症候群の中に入れてい

いかどうかわかりませんが、ニューロパチーには、血液系の悪性腫瘍に関連する病態が結構あります。例えば非Hodgkinリンパ腫でもまれに、どう考えても末梢神経系への直接浸潤じゃないものがあります。Guillain-Barré症候群や慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーに類似した症状を呈する症例や痛みが主体となるニューロパチーを呈することがあり、これらの症例ではステロイドやガンマグロブリン大量静注療法が効くことがあります。また、原疾患の治療が奏功した場合、生命予後がいいということもしばしばあります。しかし、今回のテーマのような後根神経節がターゲットになる一般的な傍腫瘍症候群ではあまり予後は良くないんじゃないかという印象を受けています。

犬塚 ありがとうございます。

それではまた日常診療に戻って、こういった本症候群に対してどのような注意、どのような視点を持っていく必要があるか、あるいは専門医への紹介ということに関して、お話を聞きしたいと思います。まず吉野先生、何か。

吉野 そうですね。実際開業いたしました。体のしびれとかふらつきだとか頭痛だとか、ありふれた症状をもつ方が、神経内科を標榜している医院に来るわけです。当然LEMSとか、辺縁系脳炎、脳症、亜急性小脳失調症だとか、そういったものを疑われる場合は、おそらく神経内科医だったら、傍腫瘍性かどうかわからなくても、当然しかるべき施設に紹介すると思うんです。しびれを訴える患者さんは、実際に非常に多くて、多くの場合は変形性脊椎症など脊椎髄疾患だったり、あるいは糖尿病性ニューロパチーだったりするんです。その中にごくまれだとは思いますが、傍腫瘍性のものがまぎれこんでいる可能性があります。どんどんしびれが広がったり、服部先生が先ほど、体幹が一つのポイントということをおっしゃいましたけれども、手足の末端のしびれ以外に、そういった症候が出てくるようであれば、専門医への紹介

というポイントになるのではないかと思います。

犬塚 さっきも話が出ていたように、急性、亜急性の経過というところが一つの問題でしょうか。広がりでは、不均一な体幹症候もというようなところもポイントだということですね。確かにしびれは日常的に多いことですが、他に何かこういった点で傍腫瘍性を疑って、検査すべきだというポイントはありますでしょうか。

樹田 腫瘍性の病変が見つからない場合に、自己抗体の検索を依頼するかどうか判断に困った例があります。女性の患者さんで、せん妄状態から始まり、見当識障害から意識障害に至ったため、辺縁系の障害を疑いました。この方の場合は胸部から腹部までの単純/造影CT・腹部エコー・血液中の腫瘍マーカー・PET/CTでは異常は認められませんでした。髄液検査では軽度の蛋白・細胞増多を認めるのみであり、ヘルペスゲノムのPCRも陰性でした。その後、昏睡状態となり挿管が必要になったものの、対症療法にて改善しました。腫瘍性病変が認められず、症状も改善したため自己抗体の検索は行いませんでした。

服部 ニューロパチーにおいても、失調性のものは、よく見ていれば結構あるんですよ。我々の経験では、女性の場合はSjögren症候群をまず念頭におきます。男性の場合、ひょっとして、傍腫瘍性のものじゃないかと疑うケースが多いですよ。少しでも疑いがあれば、検査入院などにより集中的に2~3週間くらい癌の検索をするというのは非常に重要だと思います。感覚失調を呈する人は、日常生活でもいろいろな面で不具合が出てきますので、不安も強くなります。病状に対して、何らかの説明を医師として行う必要があると思います。このような場合に、悪性腫瘍を念頭に置かなければいけないということを患者さんに言うのは、不安を増強する面があるのは確かですが、正しいインフォメーションを提供することの方がより重要だと思います。そのためには短期間の検査入院は必要です。

腫瘍が見つからない場合でも、神経内科医が定期的にフォローアップするという体制をしっかりしておかないと、先ほども申しましたように、症状が出てから、1年以上たって見つかったというケースもあるわけですから、最初の検査入院で何も無い。それで「もういいですよ」ということはせず、定期的なフォローアップをしておくということが大切ですね。

樹田 服部先生、肺癌に対して化学療法をやっているとしびれを訴える方が多いと思いますが、経過が亜急性にきているのか、慢性的にずっとあるもので傍腫瘍性なのか治療に伴う末梢神経障害なのか区別がつくものでしょうか。

服部 肺癌とわかっている人でということですか。

樹田 肺癌があり、化学療法をやっている方です。そういった方にしびれが出てきた場合です。

服部 一般的な傍腫瘍症候群はやはりニューロパチーが先行するケースが多いと思うので、ちょっとそれはわかりにくいですが。

化学療法中のしびれというのは、化学療法自体の影響もあるし、いろいろな要因が重なって起こると思われませんが、一般的には傍腫瘍症候群ではないケースが多いと思います。時には神経学的診察により、自信を持って何も無いというケースもあるんですけども、何も無いとはなかなか、神経内科医とはしては言いにくいので、慎重にならざるを得ないということが多いですね。

犬塚 薬剤性がかなり多いようには思います。これも証拠がないから、そうだろうという以外にないんですけども、どうですか。

服部 薬剤性も多いですけども、やめてもまだしびれが続いているという人がいたり、非常に困るケースもあるんです。とにかく外来でこまめにみていくしかないと思います。

犬塚 神経内科医って、そういうところが多いですね。

服部 そうですね。

犬塚 さきほど榊田先生からお話が出た抗体の検索ということですが、検査センターで代表的な既知のものは検索してくれますが高額ですね。最近、ドイツの会社から代表的な5つくらいの抗原に関しては、免疫ブロットそのものが発売されているんですがこれもスクリーニングとしてやるにはコストが高いんですね。ただ、新しい抗神経抗体、それが一義的か、あるいはマーカーだけの問題かわかりませんが、そういうものの開発に取り組んでくれる研究室がやはり必要だなと思います。症例がそう多いものでないので、いろいろな施設から集めて、そして検討していくというようなことを、是非取り組んでほしいと思っています。現状としては、いろいろそういう研究室が少なくなってしまうので、ちょっと困っているわけです。

それではまとめということですが、本症は神経症状が悪性腫瘍の発見に先行するという例が多い点からは、やはりこの病気を認識しているかどうかということが、プライマリーケアの段階で大きな鍵になると思います。いかに早急に、診断を確定し治療に結びつけるかということで、短期間の検査入院、これもすみやかにできるような仕組みにしておく必要があると

思いますし、早急な診断という点では、少なくとも既知の抗体、特徴的な抗体の検索はただちに行うことができる状況も、非常に大事なことだと思います。

悪性腫瘍の検出という点からは、従来からの腫瘍マーカーや画像検査に加えて、PETの利用が望まれますけれども、近年、全国各地にがん拠点病院というのが整備されてきて、PETが普及してきたということもあって、その点はこの病気にとってはありがたいことだと思います。

各種の免疫学的治療というのは、早急になるべく早く行われるべきだと思いますけれども、保険診療の範囲を超えるということが、現実的な問題としてあると思います。一方、悪性腫瘍の発見が先行する例もありますので、癌の治療の進歩によって、癌を抱えている状態が長くなっておりまして、その間に生じてくる神経症状に関しても、本症を認識しておくということが大切で、癌患者さんのQOLの観点からも非常に大事なことだろうと思います。

そういうことで、今日のご経験に基づいた、大変参考になるお話をいただきまして、誠にありがとうございました。

(吉野 英氏の写真は、都合により掲載しておりません)



ステロイド反応性非ヘルペス性 辺縁系脳炎の1例

高橋健太郎^{1)*} 木津りか¹⁾ 宮田功一¹⁾ 水野裕介¹⁾
柳 忠弘¹⁾ 林 美恵¹⁾ 本間英和¹⁾ 番場正博¹⁾
高橋幸利²⁾

はじめに

非ヘルペス性辺縁系脳炎 (non-herpetic acute limbic encephalitis: ALE) の概念は1994年、楠原らにより提唱された¹⁾。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、傍腫瘍性の可能性も否定され、比較的予後のよい一群であると定義されている。最近では自己免疫的な機序が関与していることが示唆され、抗グルタミン酸受容体 $\epsilon 2$ (GluR $\epsilon 2$)抗体と関連していることがわかってきている^{2,3)}。われわれは比較的軽症な臨床経過をたどりながらも感染性および傍腫瘍性の原因が否定され、抗GluR抗体陽性であったALEの1例を経験したのでここに報告する。

I. 症 例

〔症 例〕 13歳 (中学生)、女児。右利き
主訴：右側頭部痛

家族歴：熱性けいれん、てんかんの家族歴なし。感染症状を呈する同居者なし。

既往歴：右斜視 (眼科通院中)、結節性紅斑 (2006年)

予防接種歴：DPT、BCG、ポリオ、風疹、日本脳炎は接種済、水痘は罹患済。ムンプスは未罹患。

発達・成長に異常なし

現病歴：数年前から1カ月に1回程度の頻度で右側頭部に拍動性の頭痛を認めたが、安静で軽快したため特に通院せず様子を見ていた。

5月6日明け方に右側頭部痛が出現 (今まで経験した中でもっとも痛かった。前兆はなく、光・音刺激で増悪) したため近医を受診した。鎮痛薬を処方され症状は一時軽快したが、19時頃頭痛とともに嘔吐が1回あった。その後も症状が持続したため5月13日、5月14日に近医を受診し、単純MRIで右視床から側頭葉にかけてT1強調で低信号、T2強調で高信号となる領域を認めたため5月17日当科に紹介受診し、入院した。

入院時現症：身長146cm、体重36.7kg、体温38.8℃、心拍数88/分、呼吸数32/分、血圧112/42mmHg、SpO₂100% (room air)、胸腹部に異常なく、リンパ節腫脹や皮疹も認めなかった。Japan Coma Scale (JCS) 0。記憶障害や人格障害は認めなかった。脳神経系は右斜視

1) Kentaro TAKAHASHI et al. 横須賀共済病院小児科 (* 現 東京医科歯科大学循環器内科) 2) 静岡てんかん・神経医療センター

〔連絡先〕 ☎ 113-8519 東京都文京区湯島1-5-45 東京医科歯科大学循環器内科

表1 入院時血液検査

末梢血		LDH	189 IU/l	髄液検査	
WBC	16,800/ μ l	BUN	8 mg/dl	細胞数	142 個/ mm^3
Hb	14.5 g/dl	Cr	0.40 mg/dl	(多核球 20 個/ mm^3 単球 122 個/ mm^3)	
Ht	42.4%	Na	144 mEq/l	TP	65 mg/dl
Plt	463×10^3 / μ l	K	4.2 mEq/l	Glu	52 mg/dl
MCV	95.3fl	Cl	103 mEq/l	グラム染色	陰性
生化学		Ca	9.7 mg/dl	単純ヘルペスウイルス抗体 (EIA 法)	
CRP	2.69 mg/dl	IP	5.2 mg/dl	IgG	(-)
Glu	86 mg/dl	CK	45 IU/l	IgM	(-)
TP	8.1 g/dl	ALP	378 IU/l	単純ヘルペスウイルス PCR	(-)
Alb	4.3 g/dl	γ -GTP	20 IU/l	ウイルス分離	陰性
AST	14 IU/l	抗核抗体	80 倍	MBP	40 pg/ml 以下
ALT	10 IU/l	抗 DNA 抗体	陰性	HHV6PCR	(-)
TB	0.6 mg/dl	抗 dsDNA 抗体	陰性	HHV7PCR	(-)

を認める以外は正常であった。運動系、感覚系、協調運動にも異常は認めなかった。深部腱反射も異常なく、病的反射も認めなかった。項部硬直、Kernig 徴候などの髄膜刺激症状は陰性であった。

入院時検査所見：表1に示す。近医で5月14日に施行された単純MRIでは右内包および視床から右側頭葉にかけてT2強調画像で高信号領域を認めた。入院後5月17日に施行した造影MRIでは右側頭葉内側の皮質を中心とする腫脹と内包、中小脳脚から中脳にかけてT2強調画像、FLAIRでの高信号領域を認め、Gd造影T1強調画像では同部脳実質の造影効果は乏しいが、周囲髄膜の造影効果が目立った(図1-a)。ステロイド投与後6月14日に施行した単純MRIでは、右側頭葉内側領域のT2強調画像、FLAIRでの高信号域はほぼ消失した(図1-b)。

5月17日に施行した脳波では広汎な α 波に、6~7Hzの θ 波の混入が目立ち、主に側頭葉から後頭葉に3-4.5-5Hzの高振幅で単発または短時間持続する群発徐波を認めた。

入院後経過(図2)：入院後はアシクロビル、抗菌薬、マンニトールの投与を開始した。その後、側頭部痛は軽快したが、発熱が持続しMRI

所見の改善が乏しかったため、5月24日からプレドニゾロン(1mg/kg/日)投与を開始した。ステロイド開始後は解熱し、髄液検査、造影MRIの所見は改善傾向となった。6月7日に施行した造影MRIにて髄膜造影効果の消失を認め、アシクロビルの投与を中止し、ステロイドを減量中止した。その後は経過良好であり、6月16日退院となった。

7月21日に右側頭部痛が再発したため7月23日再入院となった。頭痛以外に症状はなく、神経学的異常もなかったが、MRIで小脳虫部、脳幹背側にT2WI、FLAIRで高信号域を認め、髄液細胞数の増加(140/3、多核球13/3、単核球127/3)を認めた。7月26~28日、8月2~4日にステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン1g/日)を施行した。その後ステロイドは減量中止した。治療開始後、頭痛は改善し、MRIおよび髄液所見も改善を認め、8月17日退院した。なお、2回目入院中に各種自己抗体を測定したがいずれも陰性であり、オリゴクローナルバンドも陰性であった。

初回入院時、退院時、2回目入院時の髄液および血清について抗GluR ϵ 2、 δ 2抗体を測定したところ陽性となった(表2)。

8月28日再び右側頭部痛が出現し、症状が改

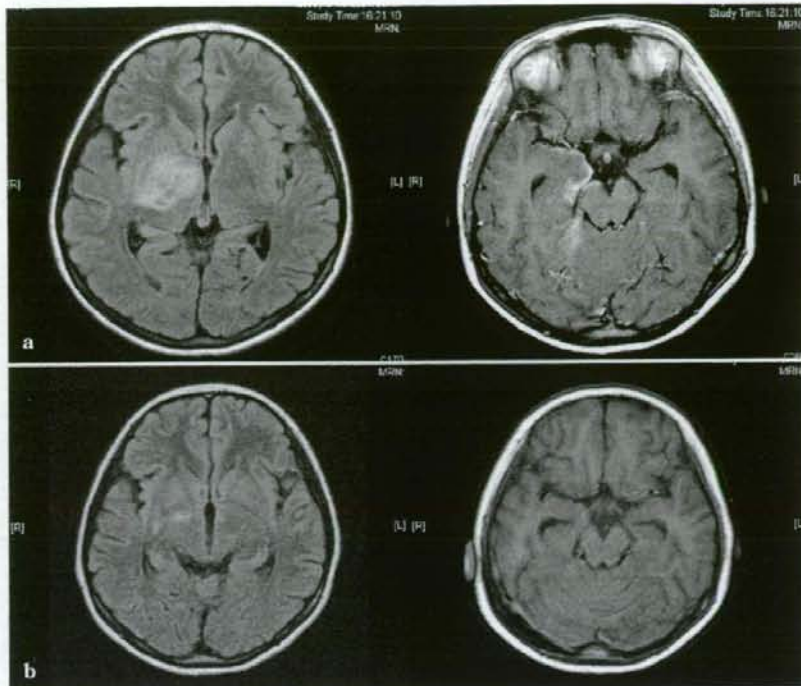


図1 MRI (左: FLAIR, 右: 造影 T1 強調)
a: 1 回目入院時, b: 1 回目退院時

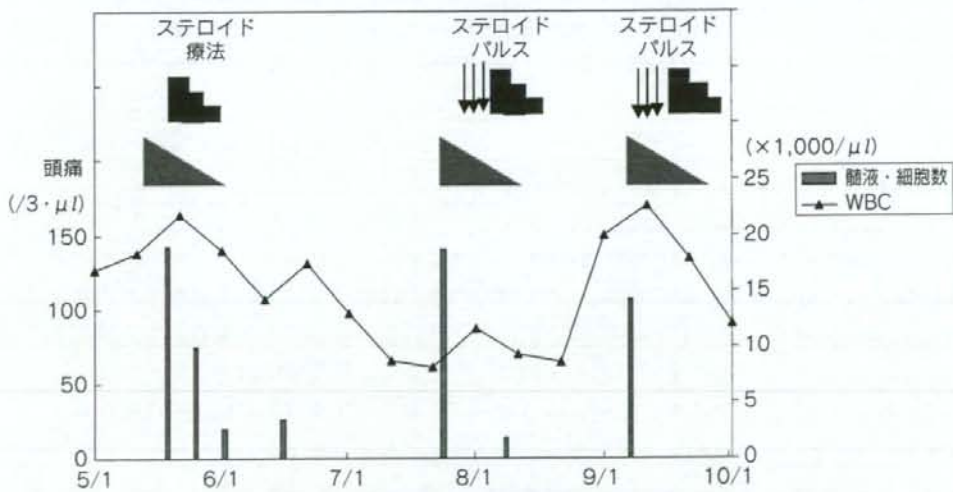


図2 入院後経過表

善しないため9月6日再々入院となった。髄液細胞数の再増加 (107/3, 多核球 10/3, 単核球 97/3) を認めた。MRI でも T2WI で小脳頭側

に高信号域を認めた。ステロイドパルス療法 (プレドニゾロン 1g/日) を施行したところ症状と MRI 所見の改善を認め、9月21日退院と

表2 血清および髄液の抗グルタミン酸受容体抗体

	血 清				髄 液			
	IgG-ε2	IgM-ε2	IgG-δ2	IgM-δ2	IgG-ε2	IgM-ε2	IgG-δ2	IgM-δ2
5月18日	+	+	±	+	+	+	+	-
6月15日	+	+	+	±	+	±	-	-
7月30日	+	+	-	-	-	+	-	-

なった。3回目入院中にはGaシンチグラフィや腹部、骨盤MRIを施行したが明らかな異常はなく、腫瘍性病変を示唆する所見は得られなかった。また、血清抗Hu抗体、抗Yo抗体、抗Ri抗体はいずれも陰性であった。

II. 考 察

辺縁系脳炎の原因としては、傍腫瘍性、ウイルス性、自己免疫疾患関連性などが考えられている。本症例では腫瘍性病変は指摘できず抗Hu抗体、抗Yo抗体、抗Ri抗体も陰性であり、傍腫瘍性は否定的であり、自己免疫疾患の可能性も低いと考えられた。髄液および血清の検査した範囲での各種ウイルス抗体価やPCRはいずれも陰性であるが積極的にウイルスの関与を否定することはできなかった。

近年、自己抗体が介在する急性可逆性辺縁系脳炎 (autoantibody-mediated acute reversible limbic encephalitis: AMED-ARLE) という疾患概念が提唱されており、発症機序として抗GluRε2抗体の関与が注目されている。GluRε2はマウスの脳における前脳、すなわちヒトの右脳で辺縁系にあたる部分に高率に発現している受容体であり、学習やニューロンの可塑性に関与するとされている。根本的には原因が特定されない非ヘルペス性急性可逆性辺縁系脳炎 (non-herpetic acute reversible limbic encephalitis: ARLE) の患者の血清および髄液に抗GluRε2抗体を認め、AMED-ARLEとした⁴⁾。高橋らはこのような限局性脳炎では抗GluRε2抗体は

血清中に先に出現し、血管の透過性が脳炎に伴い髄液中に移行し中枢神経に至り、脳炎の病態の一部を担っていると考えている³⁾。

本症例では初回入院時に血清GluRε2抗体IgG、IgM陽性となった。退院時は髄液IgMのみとなったことから、ステロイドによる治療が奏功したと考えられる。2回目入院時には血清ではIgG、IgMともに±であったが、髄液ではIgMのみ陽性であったことから、血管透過性が高まり、血管脳関門を越えて抗GluRε2抗体が血清から髄液中に移行するという機序を示唆していると考えられた。また、GluRδ2は小脳のPurkinje細胞に存在することが証明されており、抗GluRδ2抗体がGluRδ2の機能を変化させ小脳症状の出現に関与しうる可能性が示唆されている。本症例では2回目、3回目の入院時にMRIで小脳中心に病変が出現したが、抗GluRδ2抗体は血清、髄液ともに陰性であった。

AMED-ARLEは20~30歳代の若年者に好発するとされているが、小児例も散見される⁵⁾。過去に報告されている症例をみると、急性期にけいれん重積や性格変容、意識障害をきたす例が多く、呼吸器管理が必要となることもある⁶⁾。しかし、ステロイド療法や免疫グロブリン療法などの免疫療法や血漿交換療法の有効性が報告されており、治療が奏功し極期を乗り越えた場合は比較的予後は良好である⁷⁾。本症例では頭痛と発熱という軽度の症状のみしか認めず、寛解・増悪を繰り返すといった点で非典型例と考えられた。

本症例のように症状が軽度であっても、画像

などで辺縁系脳炎の所見を認め、HSV などのウイルス感染が否定的な場合は AMED-ARLE を積極的に疑い、ステロイドパルス療法などの有効な治療を行うことが重要であると考えられた。

文 献

- 1) 楠原智彦ほか：非ヘルペス正球性辺縁系脳炎の存在について。臨床神経 34：1083-1088, 1994
- 2) 高橋幸利ほか：急性脳炎の発病・後遺症形成過程とグルタミン酸受容体自己免疫の研究 平成 17 年度～平成 18 年度研究成果報告書。pp42-54
- 3) 林 祐一ほか：抗グルタミン酸受容体抗体 $\alpha 2$ 抗体をみとめた非ヘルペス性脳炎の 1 例。臨床神経学 45：657-661, 2005
- 4) 根本英明ほか：自己抗体介在正球性可逆性辺縁系脳炎 (autoantibody-mediated acute reversible limbic encephalitis (AMED-ARLE)). Neuroinfection 10：44-46, 2005
- 5) 石田 博ほか：前障と海馬に病変を認めた非ヘルペス性辺縁系脳炎の 1 小児例。脳と発達 38：443-447, 2006
- 6) 木村暁夫ほか：若年女性に発症し呼吸器管理を要した非ヘルペス性脳炎の 3 例。神経内科 59：179-183, 2003
- 7) 山本剛司：非ヘルペス性辺縁系脳炎と考えられた 5 例。神経内科 59：137-144, 2003

お知らせ

第 45 回 日本小児放射線学会

会 期：平成 21 年 6 月 26 日 (金)、27 日 (土)

会 場：かがわ国際会議場 6F (高松市サンポート 2-1 TEL 087-825-5120)

会 長：大塩 猛人 (国立病院機構香川小児病院外科)

テ ー マ：「間口をより広く、奥行きを更に深く」

特別企画：① 小児外科、小児がん、小児内視鏡、小児神経外科、川崎病、小児泌尿器、周産期・新生児、胎児治療などから各科の現状と今後について講演

② 日本小児放射線学会 45 年の歩み (理事長)

教育講演：① 先天性腎尿路疾患；画像から読む腎機能予後、② 胎児診断と治療

演題募集：小児放射線に関するあらゆる演題を募集します

応募方法：第 45 回総会のお知らせ、学会ホームページ、総会ホームページを参照

募集期間：平成 20 年 12 月 16 日～平成 21 年 3 月 3 日正午

事務局：第 45 回日本小児放射線学会事務局

香川小児病院 小児外科内 (担当：大塩猛人、石橋広樹)

☎ 765-8501 香川県善通寺市善通寺町 2603

TEL 0877-62-0885 FAX 0877-62-5384

E-mail：pediatr-surg@kagawasyoni.hosp.go.jp

URL：<http://www.jspr-net.jp/45jspr/index.html/>

(シンポジウム) ADEM および急性非ヘルペス性脳炎特殊型

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

— 急性非ヘルペス性脳炎 - 自己免疫的アプローチ —

高橋 幸利

【要旨】成人非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (non-herpetic acute limbic encephalitis, NHALE) における抗 GluR ϵ 2 抗体の役割を検討する目的で、抗 GluR ϵ 2 抗体陽性 NHALE と抗 GluR ϵ 2 抗体陰性 NHALE の臨床症状・検査所見を比較した。

発病年齢は陽性群が陰性群より若年で、陽性群の 74.5% は 15-34 歳であった。陽性群の初発神経症状は言動の異常が最も多く、陰性群ではけいれんなどの発作が多かった。急性期の発作・けいれん重積は陽性群で出現が遅かった。髄液細胞数は陽性群で高値であったが、髄液蛋白・IgG には差がなかった。予後については両群とも記憶の面での障害が強かった。髄液中の抗 GluR ϵ 2 抗体は、全例 N 末エピトープを有していた。

【はじめに】

急性脳炎は年間 2000 人前後発生しているものと思われ、亀井らによる 1990 年を中心とした全国大病院調査では、脳炎の入院患者は年間 2200 人ほどあり、原因ウイルスのはっきりしているものが 30% (20% が単純ヘルペス、2.5% が水痘帯状疱疹ウイルス)、細菌性が 6%、原因の分からないものが 50% を占めている¹⁾。また、急性脳炎・脳症の病態として分類すると、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・分類不能があると推定され、我々は②-④の病態では生体反応として自己免疫的機序が働いているのではないかという仮説の下、グルタミン酸受容体 (GluR) に着目して、自己免疫介在脳炎の研究を行ってきた^{2,7)}。

2006 年日本神経感染症学会において我々は、急性脳炎・脳症を①神経症状出現時に意識障害が軽度で精神症状・幻覚などの辺縁系症状で発症する、主

として若年成人の限局性脳炎型 (24 例) 症例と、②初発直後より重度の意識障害が見られる、主として乳幼児の広汎性脳炎型 (22 例) 症例に分類し、抗 GluR ϵ 2・GluR δ 2 抗体を検討し以下のような報告を行った^{6,9)}。限局性脳炎型では髄液中の抗 GluR ϵ 2 抗体は発病初期に陽性となり、N 末エピトープを含むのに対し、広汎性脳炎型では回復期・慢性期に陽性化する症例が多い。以上より、限局性脳炎型では感染等により産生された抗体が GluR ϵ 2 分子とも反応する特性を有し、抗 GluR ϵ 2 抗体として血清中に検出され、血液脳関門の透過性亢進などにより中枢神経系に至り、脳炎症状の一部に関与しているかもしれないと考えた (図 1-A)。

2007 年日本神経学会において我々は、急性脳炎・脳症 369 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 歳以上の非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (non-herpetic acute limbic encephalitis, NHALE) 91 例について抗 GluR ϵ

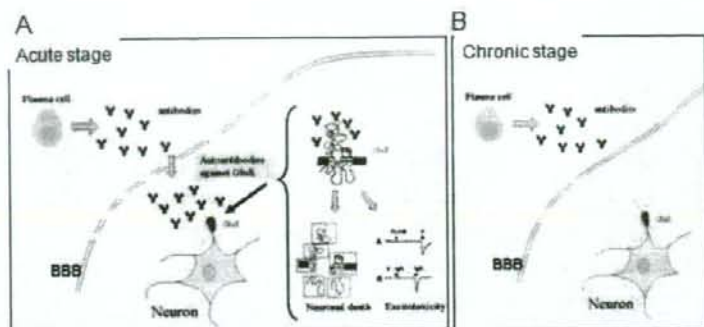


図1. 抗 GluR₂ 抗体と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHAE) の病態仮説

急性期 (A) には血液脳関門の破綻などにより抗 N 末 -GluR₂ 抗体が中枢神経系内に進入し、GluR₂ 分子の細胞表面ドメインに何らかの作用を及ぼし、脳炎症状に関与する。慢性期 (B) になると血液脳関門が回復し、中枢神経系内の抗 N 末 -GluR₂ 抗体は減少する。抗 N 末 -GluR₂ 抗体の作用機序、脳炎での血液脳関門の病態など、今後の更なる研究が必要である。

2 抗体を検討した。NHAE では血清中抗 GluR₂ 抗体 (IgG または IgM) は急性期から慢性期にかけて約 60% の症例に見られ、髄液中抗 GluR₂ 抗体は急性期に約 50%、回復期に約 40%、慢性期に約 30% と次第に陽性率が低下した。髄液中の抗 GluR₂ 抗体は急性期でもかなり早い時期に出現していた。よって我々は、血液中にできた抗 GluR₂ 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 (図 1-AB)。

今回我々は、NHAE における抗 GluR₂ 抗体の役割を検討する目的で、抗 GluR₂ 抗体陽性 NHAE と抗 GluR₂ 抗体陰性 NHAE の臨床症状・検査所見の比較検討を行った。

【対象】

2006 年 7 月までに、倫理委員会承認の方法により同意書とともに抗 GluR₂ 抗体測定目的で検体送付を受けた急性脳炎・脳炎関連 369 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 NHAE 91 例のうち、急性期に抗 GluR₂ 抗体を測定できた 69 例について検討した。辺縁系症状は、2007 年日本神経学会の発表と同じく、①精神症状 (行動異常、思考減退、興奮状態、幻聴、幻臭、精神運動興奮状態、統合失調症状、せん妄、

性欲亢進、など) ②記憶障害、③見当識障害、④感情障害とし、①-④ のいずれかの症状を、意識障害の軽い神経症状初期に示した症例を辺縁系症状ありとした。急性期-回復期における血清または髄液抗 GluR₂ 抗体陽性群が 53 例、血清および髄液抗 GluR₂ 抗体陰性群が 16 例である。

【方法】

抗 GluR₂ 抗体の測定: 我々は、テトラサイクリンにより目的遺伝子の発現を調節できる Tet-system を用いて GluR₂ および GluR_{δ2} の stable expression cells を樹立し、GluR に対する自己抗体の高感度測定を可能にし¹⁰⁻¹²⁾、大腸菌発現系を用いて抗 GluR₂ 自己抗体のエピトープ解析システムを確立し、検討を行った。

臨床症状の解析: 抗 GluR₂ 抗体測定依頼医からの情報に基づき、Fisher's exact probability test, Mann-Whitney's U test 等を用い、統計的に検討した。

急性期は神経症状出現日 (0 病日) ~ 20 病日、回復期は 21-60 病日、慢性期は 6 1 病日以降と、便宜上定義した。

【結果】

陽性群は男性 19 例・女性 34 例で、陰性群は男性 9 例・女性 7 例で、陽性群はやや女性が多い傾向があるが有意差はなかった (Fisher's exact

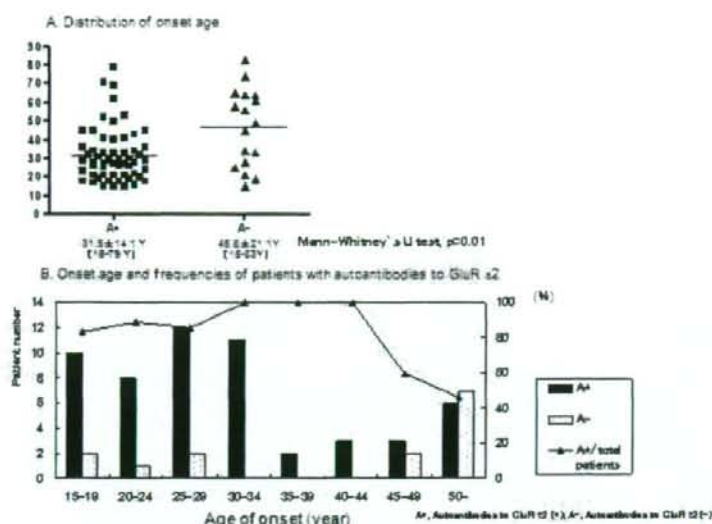


図2

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHALE) における抗 GluR₂ 抗体陽性群と陰性群の発病年齢の比較。

A. Distribution of onset age, 発病年齢分布, B. Onset age and frequencies of patients with autoantibodies to GluR₂, 発病年齢別にみた抗 GluR₂ 抗体陽性者数と陰性者数。

A+, 抗 GluR₂ 抗体陽性症例; A-, 抗 GluR₂ 抗体陰性症例

probability test, $p=0.12$). 発病年齢は陽性群 31.5 ± 14.1 歳、陰性群 45.6 ± 21.1 歳と陽性群が有意に若年で (Mann-Whitney's U test, $p=0.01$)、陽性群の 74.5% は 15-34 歳である (図2)。発病年齢別に抗 GluR₂ 抗体陽性患者の割合を見ると、15-44 歳で 80% 以上と高値であったが、50 歳以上では 50% 未満となった。発熱・先行感染症は陽性群で 66.0%、陰性群で 56.3% に認め、有意差はなかった (図3-A)。

先行する感染症等から NHALE としての神経症状出現までの日数は、陽性群 6.1 ± 4.7 日、陰性群 8.4 ± 8.1 日と陽性群で短い傾向が見られたが有意差はなかった (図3-B)。NHALE としての初発神経症状は、陽性群では言動の異常が最も多かった。具体的には、意味不明な言葉を発したり、幼児言葉になったり、支離滅裂な会話になったり、独語が出たり、易怒性を示したり、不穏な行動、パニック様の行動、深夜徘徊、奇声などが観察されている (図3-C)。初発神経症状としてのけいれんは陽性群より陰性群に有意に多いことが分かった (図3-D)。

神経症状出現後の急性期の症状としてのけいれんなどの発作は、陽性群 71.2%、陰性群 87.5% に見られ、有意差はないが、陽性群では神経症状出現後 4.1 ± 5.9 日、陰性群では 1.6 ± 4.8 日で発作が出現し、陽性群で遅いことが分かった (Mann-Whitney's U test, $p=0.007$)。急性期の症状としてのけいれん重積は、陽性群 70.6%、陰性群 87.5% に見られ、陽性群では神経症状出現後 5.3 ± 5.2 日、陰性群では 0.3 ± 0.5 日で出現し、陽性群で

遅いことが分かった (Mann-Whitney's U test, $p=0.005$)。

髄液検査では、髄液細胞数が陽性群では陰性群より有意に多いが (Mann-Whitney's U test, $p=0.02$)、髄液蛋白・IgG には有意差がなかった。

MRI 画像検査の DWI では、陽性群 35.3%、陰性群 63.6% に所見が見られ、FLAIR では陽性群 43.9%、陰性群 64.3% に所見が見られたが、有意差はなかった。

ADL 予後は Barthel score で、てんかん発作、精神症状、知的障害、記憶障害、運動障害についての子後は表1に示すスコアで、陽性群と陰性群で比較検討した。陽性群の Barthel score は $17.8 \pm 4.8/20$ で、てんかん発作評価は $3.2 \pm 1.2/4$ 、精神症状評価は $1.6 \pm 0.7/2$ 、知的障害評価は $4.0 \pm 1.6/5$ 、記憶障害評価は $1.1 \pm 0.8/2$ 、運動障害評価は $2.5 \pm 0.9/3$ であった。すなわち、ADL や運動機能、てんかん・精神症状・知的な面での障害は、自己抗体の有無とは無関係に軽いが、記憶の面での障害が強いことが分かった。てんかん発作・記憶障害については陽性群でスコアが低く、障害が強い傾向を示したが、両群で有意差はなかった。

急性期入院期間 (日数) は陽性群 (82.4 ± 74.1 日) と陰性群 (102.8 ± 90.2 日) で有意差はなかった (Mann-Whitney's U test, $p=0.60$)。死亡率は、陽性群 (7.5%) と陰性群 (12.5%) で有意差はなかった (Mann-Whitney's U test, $p=0.45$)。

抗 GluR₂ 抗体のエピトープ解析は髄液中の抗 GluR₂ 抗体陽性の 4 例で行い、4 例とも髄液で N

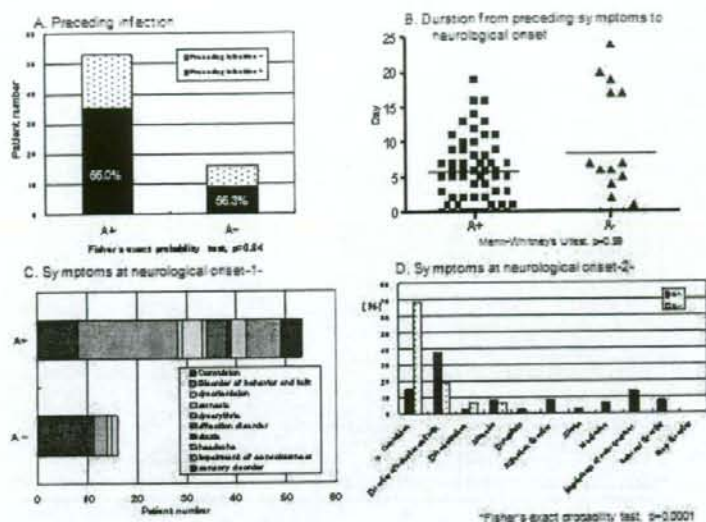


図3 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHAE) における抗 GluRε2 抗体陽性群と陰性群の症状の比較。

A. Preceding infection、発熱・先行感染症の頻度、B. Duration from preceding symptoms to neurological onset、先行症状から神経症状出現までの日数、C. Symptoms at neurological onset-1、陽性群と陰性群の初発神経症状の比較、D. Symptoms at neurological onset-2、各初発症状の頻度。

A+, 抗 GluRε2 抗体陽性例; A-, 抗 GluRε2 抗体陰性例

末エピソードを認めた。この4例は昨年本学会で報告した限局性脳炎型の症例と同一である^{8, 9)}。

【考察】

NHAE における抗 GluRε2 抗体の病態における役割を検討する目的で、抗 GluRε2 抗体陽性 NHAE (53例) と抗 GluRε2 抗体陰性 NHAE (16例) の臨床症状・検査所見の比較検討を行った。

抗 GluRε2 抗体陽性 NHAE は 15 - 34 歳の若年成人が 75% を占め、若年成人 NHAE の 80% 以上が抗 GluRε2 抗体陽性で、抗 GluRε2 抗体は若年成人 NHAE の主たる原因となっている可能性があることが分かった。これまでの脳炎・脳症における自己抗体としては、抗 GluR 抗体以外では、辺縁系脳炎での抗 VGKC 抗体陽性症例^{14, 15)}、橋本脳症での抗 NAE 抗体陽性症例¹⁶⁾、傍腫瘍性辺縁系脳炎での抗 Hu 抗体陽性例^{17, 18)} などが報告されている。抗 VGKC 抗体陽性辺縁系脳炎の発病年齢は 34 - 65 歳 (平均 50.4 歳)¹⁹⁾、抗 NAE 抗体陽性橋本脳症は 23 - 83 歳 (平均 59 歳)²⁰⁾、抗 Hu 抗体陽性傍腫瘍性辺縁系脳炎は 28 - 70 歳 (平均 61.5 歳)¹⁸⁾、抗 Ta 抗体陽性傍腫瘍性辺縁系脳炎は 22-45 歳 (平均 34 歳)¹⁸⁾ と、自己抗体ごとに好

発年齢帯が異なり、自己免疫介在性 NHAE に関する自己抗体には年齢依存性の特徴があると思われる。今後抗 GluRε2 抗体がなぜ若年成人でできやすいのか検討する必要がある。

抗 GluRε2 抗体陽性 NHAE の典型的臨床経過は、感染などの先行症状から 6.1 日後に言動の異常で発病することが多く、その後 4.1 日でけいれんなどの発作が出現し、5.7 日でけいれん重積に陥っていくことが分かった (図 4)。一方抗 GluRε2 抗体陰性 NHAE は先行症状から 8.4 日でけいれんなどの発作・けいれん重積で発病することが多いことが分かった。今後抗 GluRε2 抗体がどのような機序で言動の異常を起こしうるのか検討する必要がある。

検査所見では、抗 GluRε2 抗体陽性 NHAE は髄液細胞増多が強く、MRI における画像所見は DWI (35.3%)、FLAIR (43.9%) とともに抗 GluRε2 抗体陰性 NHAE より出現頻度が少ない特徴があるが、抗 GluRε2 抗体の髄液細胞数・画像所見への影響等を今後基礎的に検討する必要がある。

陽性群陰性群ともに、ADL や運動機能、てんかん・精神症状・知的な面での障害は著しくないが、記憶の面での障害が強いことが分かった。よって、限局性脳炎として検討した際と同様に⁸⁾、抗 GluRε2 抗