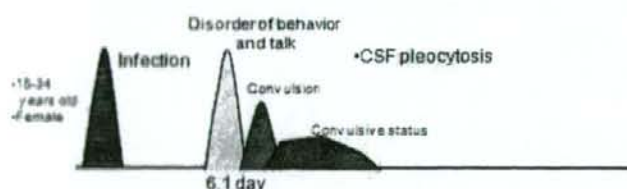


表 1. 後遺症の評価基準

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（数年に一回も含める）	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・伝い歩きなど）	支えなく歩行できるが走れない	運動障害はない			

A NHALE with autoantibodies against GluR2



B NHALE without autoantibodies against GluR2



図 4. 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臨床経過のまとめ

A. NHALE with autoantibodies against GluR2、陽性群の経過、B. NHALE without autoantibodies against GluR2、陰性群の経過。

体は NHALE の発病に関与するが、予後には大きな影響を与えないように思われる。

我々は、成人 NHALE の髄液中の抗 GluR2 抗体は、4 例中 4 例が N 末エピトープを含むことを明らかにした。よって、成人 NHALE では感染等により産生された抗 GluR2 抗体が血液脳関門の透過性亢進などにより中枢神経系に至り、中枢神経系で GluR2 分子の細胞外ドメイン (N 末) と反応する特性を有し、脳炎症状の一部に関与していると考えている (図 1-A)。LPS やエビネフリンで BBB の透過性を高め、抗 GluR2 抗体 (抗 ds-DNA 抗体) が血液脳関門を通過すると海馬や扁桃核で抗体がニューロンなどに沈着し、記憶や情動に影響を与えるとする研究がある^{18, 19, 21, 22)}。さらに海馬扁桃

核は血液脳関門が脆弱であるとする考えがあり、何らかの理由で血液中にできた抗 N 末-GluR2 抗体が感染症時や高血圧時に血液脳関門を通過し、海馬扁桃核などの辺縁系を傷害し、辺縁系症状を起こす可能性が想定できる。

最近、卵巣奇形腫を伴う傍腫瘍性辺縁系脳炎症例 12 例で、血清・髄液中に NR1+NR2B (NR2A) の複合体と反応する抗体が存在することが報告された (paraneoplastic anti-NMDAR encephalitis)²³⁾。NMDA 型受容体は異種の NMDA 型 GluR サブユニットが 4 つ会合した (ヘテロ 4 量体) 構造の陽イオンチャネルで (表 2, 図 5)、GluR1 (NR1) に GluR1-4 (NR2A-2D), GluR1-2 (NR3A, 3B) が会合している。我々の測定してい

表2. グルタミン酸受容体の多様性と機能

Subfamilies	サブユニット		シナプス可塑性*	記憶学習†	神経パターン形成‡	自発運動§	発現部位
	マウス	ラット					
AMPA GluR α	$\alpha 1$ - $\alpha 4$	GluR1- GluR4					
Kainate GluR β GluR γ	$\beta 1$ - $\beta 3$ $\gamma 1$, $\gamma 2$	GluR5-GluR7 KA1, KA2					
NMDA	$\epsilon 1$	NR2A	○	○			びまん性
	$\epsilon 2$	NR2B	○		○		前脳
	$\epsilon 3$	NR2C					小脳顆粒細胞
	$\epsilon 4$	NR2D				○	視床, 脳幹
	$\zeta 1$	NR1					びまん性
	$\chi 1$	NR3A					
	$\chi 2$	NR3B					
GluR δ	$\delta 1$	$\delta 1$					内耳有毛細胞
	$\delta 2$	$\delta 2$					小脳プルキンエ細胞

* LTP † Morris water maze ‡ Brainstem trigeminal complex § Open field test

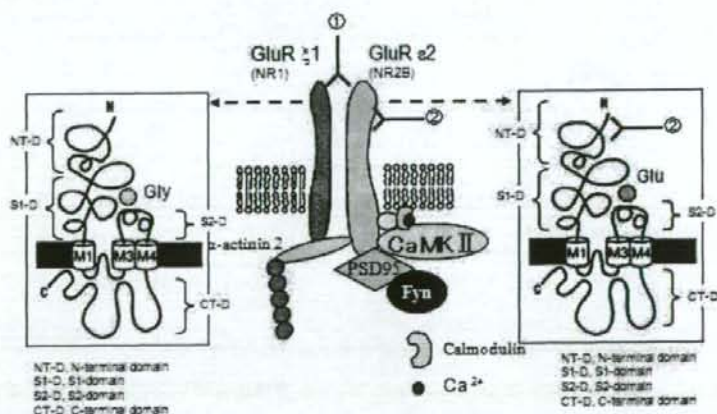


図5. NMDA type-GluR channels の構造

GluR の NMDA 型受容体は異種の NMDA 型 GluR サブユニットが 4 つ会合した (ヘテロ 4 量体) 構造の陽イオンチャネルで、GluR ζ 1 (NR1) に GluR ϵ 1-4 (NR2A-2D)、GluR χ 1-2 (NR3A, 3B) が会合している。我々の測定している抗 N 末-GluR ϵ 2 抗体は GluR ϵ 2 (NR2B) の細胞表面側ドメインを認識する抗体であるのに対し (図 5-②で示す抗体)、Dalmou らの抗体は GluR ϵ 2 (NR2B) 単独の細胞表面側ドメインを認識するのではなく、NR1+NR2B (一部は NR1+NR2A) の複合体の細胞表面側を認識しているとされている (図 5-①で示す抗体)。

参考文献: Inactivation of NR1 by Ca-CaM: Cell, 84: 745-755, 1996, Neuron, 21: 443-453, 1998. Interaction with NMDA-R locks CaMK II: Nature 411: 801, 2001. Ca influx by anti-calreticulin antibodies: Neuroscience Research 36: 385-290, 2000.

る抗 N 末-GluR_ε2 抗体は GluR_ε2 (NR2B) の細胞外ドメインを認識する抗体であるのに対し (図 5-②で示す抗体)、paraneoplastic anti-NMDAR encephalitis における Dalmau らの抗体は GluR_ε2 (NR2B) 単独の細胞外ドメインを認識するのではなく、NR1+NR2B (一部は NR1+NR2A) の複合体の細胞外構造を認識しているとされている (図 5-①で示す抗体)。

我々がスクリーニングに使っている全長 GluR_ε2 分子を抗原とした抗 GluR_ε2 抗体測定は、抗原が幅広いため、N 末から C 末まで様々なエピトープの抗体を捉えることができる。そのため、抗 N 末-GluR_ε2 抗体が急性期髄液に出現する NHALE のみならず、抗 C 末-GluR_ε2 抗体が主体の急性

期 Rasmussen 症候群、慢性期小児広汎性脳炎、SSPE などでも陽性となる (図 6)。すなわち抗 GluR_ε2 抗体の関与する疾患を幅広く検出できる、感度の高い検査といえる。一方、抗 N 末-GluR_ε2 抗体はおそらく Dalmau らの抗体と同じ意義を持つと考えているが、NHALE に特異性が高い抗体かもしれない。今後さらに多数例で検討する必要がある。また Rasmussen 症候群では進行すると、epitope spreading により抗 N 末-GluR_ε2 抗体が出現することがあり¹¹⁾、髄液中の抗 GluR_ε2 抗体、抗 N 末-GluR_ε2 抗体の意義を判断する際には、検体採取時の患者さんの病期を考慮した上で、評価する必要があると考えている。

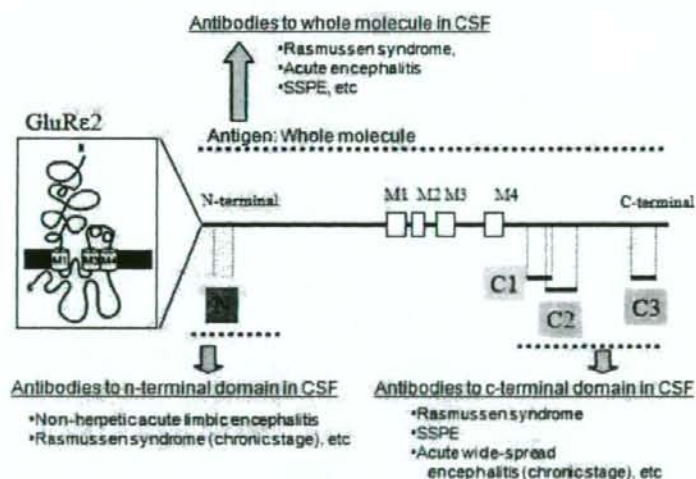


図 6. GluR_ε2 分子の構造とその抗体・エピトープ。

抗 GluR_ε2 抗体は GluR_ε2 分子全長を抗原として、イムノプロットで検出しているため、異なるエピトープの抗体を幅広く検出できるメリットがある。抗 N 末-GluR_ε2 抗体 (N 末エピトープ) は GluR_ε2 (NR2B) の細胞表面側ドメインを抗原としてイムノプロットで検出している。抗 C 末-GluR_ε2 抗体 (C 末エピトープ) は GluR_ε2 (NR2B) の細胞内ドメインの 3 箇所を抗原としてイムノプロットで検出している。方法は文献 10-12) を参照されたい。疾患・病期による特徴が抗 GluR_ε2 抗体のエピトープに認められる。

【謝辞】

貴重な検体をお送りいただいた全国の患者さん、担当医の先生方に深謝申し上げます。また、このシンポジウムに推薦いただきました、葛原先生、粟屋先生、庄司先生に厚く御礼申し上げます。

文献

- 1) Kamei S, Takasu T. Nationwide survey of the annual prevalence of viral and other neurological infections in Japanese inpatients. Intern Med. 39(11): 894-900, 2000.

- 2) 高橋幸利、小児期中枢神経系感染症による難治てんかんにおける抗 GluR ϵ 2 自己抗体の存在、日本小児科学会誌、106: 1402-1411, 2002.
- 3) 高橋幸利、坂口直美、近藤直実、他、NMDA 受容体自己抗体による発達期の高次脳機能障害の診断・治療についての研究、厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 12 公一 2 発達期における高次脳機能障害の病態解明に関する研究、総括研究報告書、93-99、2003.
- 4) 高橋幸利、西村成子、藤原建樹、森寿、三品昌美、他、急性脳炎における GluR ϵ 2 自己抗体の検討、平成 15 年度～平成 16 年度文部科学省科学研究費補助金 (基盤研究 C2) 急性脳炎・脳症におけるグルタミン酸受容体自己抗体の役割の解明と治療法の研究 (研究課題番号 15591151) 研究成果報告書、pp20-32、2005 年 3 月発行.
- 5) 高橋幸利、西村成子、高木佐知子、田中正樹、藤原建樹、森寿、三品昌美、小児の急性脳炎における GluR ϵ 2 自己抗体と予後の関連、平成 15 年度～平成 16 年度文部科学省科学研究費補助金 (基盤研究 C2) 急性脳炎・脳症におけるグルタミン酸受容体自己抗体の役割の解明と治療法の研究 (研究課題番号 15591151) 研究成果報告書、pp33-42、2005 年 3 月発行.
- 6) Takahashi Y, Infections as causative factors of epilepsy, *Future Neurology*, 1: 291-302, 2006.
- 7) 高橋幸利、西村成子、角替央野、大谷英之、四家達彦、二階堂弘輝、小田望、江川潔、てんかんの研究と治療: 最近の話題、てんかんと自己免疫、最新精神医学、11: 349-354, 2006.
- 8) 高橋幸利、抗グルタミン酸受容体 ϵ 2 抗体と辺縁系脳炎、*Neuroinfection*, 12: 39-44, 2007.
- 9) 高橋幸利、山崎悦子、2. 抗グルタミン酸受容体抗体と急性脳炎・脳症、*医学の歩み*, 223 (4): 271-275, 2007.
- 10) Takahashi Y, Sakaguchi N, Kondo N, Mori H, Mishina M. Early diagnosis and treatment in intractable epileptic patients with auto-antibodies against glutamate receptor. *Ann Rep Jpn Epi Res Found*, 11: 45-52, 1999.
- 11) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al. Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. *Neurology* 61(7): 891-896, 2003.
- 12) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al., Autoantibodies and cell-mediated autoimmunity to NMDA-type GluR ϵ 2 in patients with Rasmussen's encephalitis and chronic progressive epilepsy partialis continua, *Epilepsia*. 46 Suppl 5: 152-158, 2005.
- 13) 高橋幸利、久保田裕子、大谷英之、山崎悦子、池田浩子、難治てんかん: West 症候群、乳児重症ミオクロニーてんかん、脳炎後てんかん、阿部康二編集、「神経難病のすべて」、新興医学出版社、p131-139. 2007 年 6 月 1 日発行.
- 14) Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al., Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis, *Brain* 127: 701-712, 2004.
- 15) 有村公良、渡辺修、長堂竜維、NHLE 再考 - 抗 VGKC 抗体、*Neuroinfection*, 11; 9, 2006.
- 16) Fujii A, Yoneda M, Ito T, et al., Autoantibodies against the amino terminal of alpha-enolase are a useful diagnostic marker of Hashimoto's encephalopathy. *J Neuroimmunology* 162: 130-136, 2005.
- 17) Tanaka M and Tanaka K, In Progress In Encephalitis Research Nova Publishers Editors: Ryan A. Ebert, in press.
- 18) Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, et al., Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients, *Brain*, 123: 1481 - 1494, 2000.
- 19) 米田誠、橋本脳症と抗 NAE 抗体、*医学の歩み*, 223: 277-280, 2007.
- 20) 渡邊修、有村公良、抗 VGKC 抗体と非ヘルペス性辺縁系脳炎、*医学の歩み*, 223: 281-285, 2007.
- 21) Kowal C, DeGiorgio LA, Lee J Y, et al., Human lupus autoantibodies against NMDA receptors mediate cognitive impairment, *PNAS*, 103: 19854-19859, 2006.
- 22) Huerta PT, Kowal C, DeGiorgio LA, Bruce T. Volpe, Immunity and behavior: antibodies alter emotion, *Proc Natl Acad Sci U S A*. 103(3): 678-683; 2006.
- 23) Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, et al., Paraneoplastic Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis Associated with Ovarian teratoma, *Ann Neurol* 61: 25-36, 2007.

免疫学的病態解明・ 診断と治療

国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター*, 岐阜大学小児病態学**

高橋 幸利***, 向田 壮一*, 池上真理子*
高橋 宏佳*, 美根 潤*

KEY WORDS

- 自己抗体
- GluR ϵ 2(NMDAR2B)
- サイトカイン
- Granzyme B

はじめに

近年の免疫学的手法のてんかん研究への新たな導入により、自己抗体などの液性免疫・サイトカインなどを含む細胞性免疫が、てんかん原性変化・発作原性変化に関係しているてんかんの存在が、基礎研究・臨床研究のなかで明らかになってきた。

I. 基礎研究からわかってきた免疫の関与

ピロカルピンなどの化学座薬物質や電気刺激による実験てんかんモデルでの研究により、急性発作や重積発作後にIL-1 β , IL-6, TNF α などの炎症性サイトカインがミクログリアやアストロサイトから分泌され、その後アストロサイト由来のIL-1 β 上昇が持続し、てんかん原性獲得に寄与するという説

が唱えられている¹⁾。すなわち、血管近くのアストロサイトでIL-1 β 分泌が盛んなため、IL-1 β が密着結合(tight junction)の破壊、血管内皮細胞でのNOやMatrix metalloproteinase (MMPs)の産生を誘導し、血液脳関門の透過性亢進が起こり、中枢神経系でのアルブミンの濃度上昇、その結果神経興奮性の獲得に至るとされている。さらに、IL-1 β はNMDA型グルタミン酸受容体(GluR)のNR2A・NR2Bを活性化してグルタミン酸による神経変性に関与すること²⁾、グリアのグルタミン酸取り込みを抑制し、TNF α 産生経路でグリアからのグルタミン酸放出を亢進させることで、グルタミン酸濃度をシナプス間隙で増加させ、最終的には神経興奮に導いていることが報告されている³⁾。このような作用により、IL-1 β は炎症を誘導し、てんかん原性獲得・発作原性に寄与している。

Immunopathogenesis,
immunological diagnosis and
immunological treatment.

Yukitoshi Takahashi
(臨床研究部長*)

Soujiti Mukaida

Mariko Ikegami

Hiroku Takahashi

Jun Mine

TNF α は濃度依存性に痙攣閾値を制御し、ある範囲の濃度のTNF α は炎症による急性発作を起こしやすくと考えられている²³。またTNF α は高濃度でAMPAによる神経細胞の興奮毒性死を高めたり²⁴、シナプスのAMPA受容体を増加させGABA_A受容体を減少させたりし²⁵、TNF α transgenic miceは発作を起こすことが報告されている²⁶。このような特性からTNF α は急性期発作出現以降においても、徐々に神経興奮性を高めさせ、てんかん原性獲得に寄与する可能性がある。

IL-6は抗痙攣作用を示すモデルと、痙攣促進作用を示すモデルがあり、各モデルの発作の開始・伝播機構の違いにより、効果が違ってくるとされている²⁷。

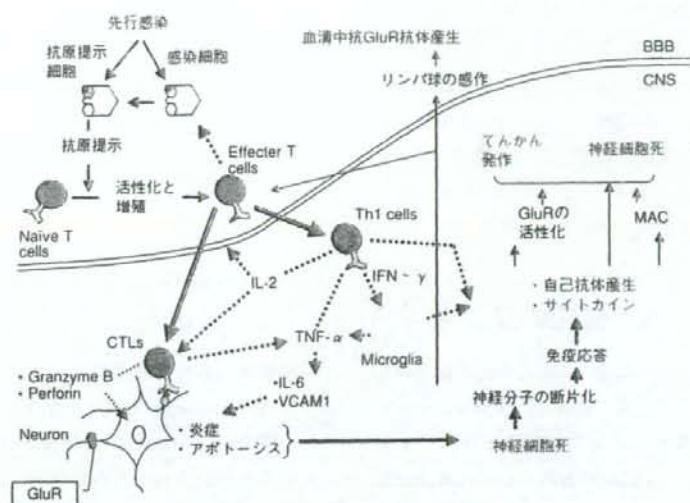


図1. ラスマッセン症候群の免疫病態仮説

末梢で感染などにより活性化されたエフェクターCD8⁺T細胞・CD4⁺T細胞が、血液脳関門を通過しCNSに入り、HLA class I/class II・T細胞レセプター依存性に神経細胞などにアポトーシス・サイトカインによる障害を起こす。その結果、変性したGluRなどに対してCNS内で抗神経抗体が作られ、その抗体も何らかの役割を病態に果たしているものと推定している。

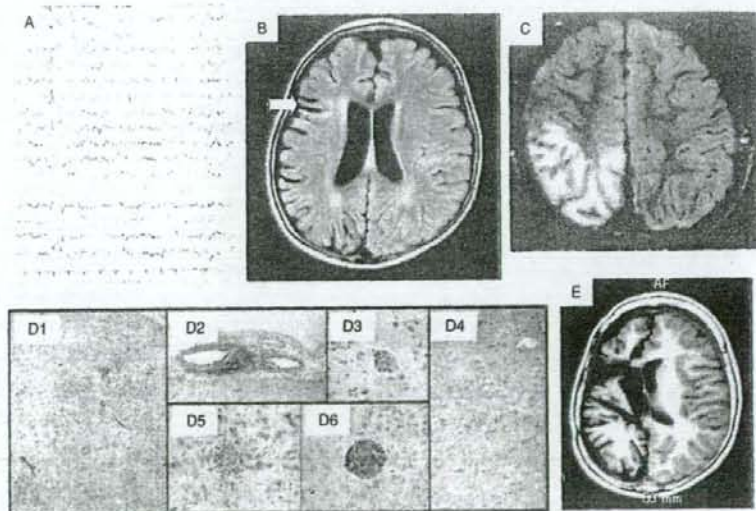


図2. ラスマッセン症候群の脳波・MRI・組織²²⁾

- A: 一側性の徐波が出現した時期の発作間欠時脳波。
 B: 葉脈を残すような形での皮質の限局性萎縮とその皮質下白質の軽度のFLAIR高信号病変を示す。
 C: 著明な皮質下白質のFLAIR高信号病変を示す。
 D: 1は脳表から脳実質にかけての概観を示す。2は脳表血管の増殖を、3は血管内皮の増殖を、4は海綿状空包変性を、5はミクログリア結節を、6は血管周囲炎症細胞浸潤を示す(HF染色; 1, 2: $\times 200$, 3, 5: $\times 400$, 4: $\times 250$, 6: $\times 300$)。E: 機能的半球切除術後のMRI画像である。

補体のうちのC5bからC9までの5つの蛋白が集めたmembrane attack complex (MAC)がニューロンに付着すると、細胞膜にfunctional poreができ脱極、浸透圧性の細胞破壊が起こり、ラットではてんかん発作が誘発されることが報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。

II. 側頭葉てんかん

成人の難治てんかんの代表格である内側側頭葉てんかんは海馬ニューロンの脱落とグリアの増殖を特徴とする¹²⁾。小児期の有熱けいれん重積後数年以上経過して、てんかん原性が獲得される。その過程にはc-fosなどの最初期遺伝子、NGF・BDNFなどの成長因子、Fynなどの非受容体型チロシキナーゼなどが関与し、シナプス再構成・GABA作動性介在ニューロン機能低下などの神経ネットワークの変化をきたすことで、興奮性の獲得につながっていると考えられている¹³⁾¹⁴⁾。しかし、最近の免疫学的研究のなかで、内側側頭葉てんかんの海馬硬化組織の錐体ニューロンにMACが沈着していることが報告され¹⁵⁾、MACが神経細胞死に関与している可能性が出てきた。また、内側側頭葉てんかんの海馬硬化部分でのサイトカイン解析では、IL-1 β とその受容体系が活性化されていることが明らかとなっている¹⁾。また、海馬硬化組織のグリア細胞のケモカイン(CCL3・CCL4)の発現が亢進していることも明らかとなっている¹⁶⁾。今後のさらなる研究で免疫分子の関与が詳細に解明されていくものと思われる。

てんかん原性あるいは発作原性過程に対する免疫学的治療として、IL-1 β

による神経毒性の発現に関与するMMP-9、urokinase plasminogen activator (uPK)の抑制薬¹⁷⁾も将来的には有望であるかもしれない。また、ケモカイン(CCL3・CCL4)受容体をブロックする治療も検討されている¹⁸⁾。

III. 皮質形成異常によるてんかん

皮質形成異常(CD)動物モデルにおいては、NMDA型GluRのサブユニットの内のNR2B(GluR2)の発現が増加することが、てんかん外科症例のCD部位の解析では、NR2BとNR1サブユニットからなるNMDA型GluR複合体がPSD-95と会合増加していることがわかっており、NR2BがCDのニューロンの興奮性の獲得に寄与している可能性が判明している¹⁹⁾。一方、近年の研究では、IL-1 β とその受容体系がCD部位で発現増加していることが明らかとなっていて¹⁾、内側側頭葉てんかんと同様に新たな免疫系をターゲットとした治療が可能かもしれない。

IV. ラスムッセン脳炎(症候群)

ラスムッセン脳炎は、神経症状のない健常者に何らかの先行感染症があった後に限局性に慢性炎症が起こり、てんかん発作が難治に経過、次第に片麻痺・知的障害などが出現し、適切な治療がないと“寝たきり”となる慢性進行性の疾患である¹⁷⁾²⁰⁾。発病年齢は平均7.2 \pm 6.4歳で小児期に多いが、成人でも発病することがある。脳炎の組織診断が術前には困難なことが多く、ラスムッセン症候群として扱われるこ

とも多い。われわれは、本症候群の免疫病態を図1のように考えている。すなわち、感染により感作を受けたNaive T cellsが活性化してEffector T cellsになり、BBBを超えて中枢神経系に進入し、細胞障害性T細胞は交差反応可能な神経分子を発現した神経細胞などにGranzyme Bなどを分泌して、アポトーシスを誘導する。その結果、神経分子の断片化が起こり、中枢神経系で自己抗体産生やサイトカイン分泌が起こり、さらにはMACなどが形成され、中枢神経系病変が進行すると考えている。

診断は、臨床症状、脳波所見、MRI所見に加えて、組織所見における活性化ミクログリアと反応性グリオシスを示すT細胞優位の脳炎が重要である(図2)²¹⁾。免疫学的検査による診断としては、抗GluR3抗体²²⁾、抗GluR2抗体²³⁾、acetylcholine receptor α 7 subunitやmunc-18に対する自己抗体の証明が参考となるが、必ずしも全例に認められるわけではなく、またラスムッセン症候群以外の自己免疫関与の神経疾患症例でも認められることがあるので注意を要する。これらの自己抗体の機能は別の総説を参照願いたい²³⁾。細胞障害性T細胞の関与を示す血清中のGranzyme Bは、本症候群・疾病対照・正常対照で有意差は認めないが、髄液中のGranzyme Bは本症候群と疾病対照間で有意差を認め、診断に役立つ²⁴⁾。

治療は、発病時にはラスムッセン症候群の診断は困難で、まずてんかんの診断のもと、抗てんかん薬の治療が始まる。その後の経過からラスムッセン症候群と診断されると、免疫治療が加わる²⁵⁾。血漿交換療法は主にてんかん重積時の適応があり、ガンマグロブリ

ン療法(IVIG)は大きな副作用はなく比較的安全であるが、初回投与後明らかかな有効例に絞って継続する。ステロイドパルス治療は初期に有効で、慢性期には重積時に適応となる。タクロリムスはてんかん発作抑制には無効であるが、神経機能の退行を防ぐ効果があるとされている²⁶⁾。麻痺が出現すると、機能的半球切除が検討される。

結 論

後天的要因による症候性てんかんのなかには、自己抗体・細胞障害性T細胞・MAC・サイトカインなどの自己免疫に関係する分子・細胞が病態に関与するてんかんがかなり含まれていると思われる。新たな自己免疫学的研究手法をてんかん研究に導入し、その病態を解明できれば、これまでの対症療法的な抗てんかん薬で発作を抑制する治療のみでなく、原因からてんかん発病までのてんかん原性過程を抑制する、あるいはてんかん発病後のてんかん原性・発作原性の増強を抑制する治療が可能になるかもしれない。

文 献

- 1) Vezzani A, Ravizza T, Balosso S, et al : Glia as a source of cytokines : Implications for neuronal excitability and survival. *Epilepsia* 49 (Suppl. 2) : 24-32, 2008
- 2) Viviani B, Bartesaghi S, Gardoni F, et al : Interleukin-1beta enhances NMDA receptor-mediated intracellular calcium increase through activation of the Src family of kinases. *J Neurosci* 23 : 8692-8700, 2003
- 3) Vezzani A, Granata T : Brain inflammation in epilepsy : experimental and clinical evidence. *Epilepsia* 46 : 1724-1743, 2005
- 4) Yuhas Y, Shulman L, Weizman A, et al : Involvement of tumor necrosis factor alpha and interleukin-1beta in enhancement of pentylenetetrazole-induced seizures caused by *Shigella dysenteriae*. *Infect Immun* 67 : 1455-1460, 1999
- 5) Yuhas Y, Weizman A, Ashkenazi S : Bidirectional concentration-dependent effects of tumor necrosis factor alpha in *Shigella dysenteriae*-related seizures. *Infect Immun* 71 : 2288-2291, 2003
- 6) Bernardino L, Xapelli S, Silva AP, et al : Modulator effects of interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha on AMPA-induced excitotoxicity in mouse organotypic hippocampal slice cultures. *J Neurosci* 25 : 6734-6744, 2005
- 7) Stellwagen D, Beattie EC, Seo JY, et al : Differential regulation of AMPA receptor and GABA receptor trafficking by tumor necrosis factor-alpha. *J Neurosci* 25 : 3219-3228, 2005
- 8) Probert L, Akassoglou K, Pasparakis M, et al : Spontaneous inflammatory demyelinating disease in transgenic mice showing central nervous system-specific expression of tumor necrosis factor alpha. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92 : 11294-11298, 1995
- 9) Vezzani A, Balosso S, Ravizza T : The role of cytokines in the pathophysiology of epilepsy. *Brain Behav Immun* 22 : 797-803, 2008
- 10) Xiong ZO, McNamara JO : Fleeting activation of ionotropic glutamate receptors sensitizes cortical neurons to complement attack. *Neuron* 36 : 363-374, 2002
- 11) Xiong ZO, Qian W, Suzuki K, et al : Formation of complement membrane attack complex in mammalian cerebral cortex evokes seizures and neurodegeneration. *J Neurosci* 23 : 955-960, 2003
- 12) Eid T, Williamson A, Lee TS W, et al : Glutamate and astrocytes Key players in human mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 49 (Suppl. 2) : 42-52, 2008
- 13) 高橋幸利, 池上真理子, 向田社一 : 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)
- 14) 大森京子, 稲垣千代子, 笹 征史 : てんかん発現の分子機構 : 難治性てんかん治療薬開発に向けて, 日薬理誌 114 : 161-168, 1999
- 15) Tooyama I, Yasuhara O, Kubota Y, et al : Immunohistochemical demonstration of membrane attack complex in the hippocampus with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 38 (suppl. 6) : 58, 1997
- 16) van Gassen KL, de Wit M, Koerkamp MJ, et al : Possible role of the innate immunity in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 49 : 1055-1065, 2008
- 17) Takahashi Y : Infections as causative factors of epilepsy. *Future Neurology* 1 : 291-302, 2006
- 18) 高橋幸利, 西村成子, 角替央野, 他 : てんかんの研究と治療 : 最近の話題, てんかんと自己免疫, 最新精神医学 11 : 349-354, 2006
- 19) 高橋幸利, 西村成子, 角替央野, 他 : 自己免疫反応から見たてんかん予防・治療の可能性. *臨床精神薬理* 10 : 607-616, 2007
- 20) Rasmussen T, Olszewski J, Lloyd-Smith D : Focal seizures due to chronic encephalitis. *Neurology* 8 : 435-445, 1958
- 21) Oguni H, Anderman F, Rasmussen TB : The natural history of the MNI series of forty eight cases. In *Chronic Encephalitis and Epilepsy : Rasmussen's Syndrome*, ed by Anderman F, Boston, Butterworth-Heinemann, 7-35, 1991
- 22) Bien CG, Granata T, Antozzi C, et al : Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis : A European consensus statement. *Brain* 128 : 454-471, 2005
- 23) 高橋幸利, 久保田裕子, 山崎悦子, 他 : ラスムッセン脳炎と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎. *臨床神経学* 48 : 163-172, 2008
- 24) Rogers SW, Andrews PI, Gahring LC, et al : Autoantibodies to Glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. *Science* 265 : 648-651, 1994
- 25) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al : Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. *Neurology* 61 : 891-896, 2003
- 26) Bien CG, Gleissner U, Sassen R, et al : An open study of tacrolimus therapy in Rasmussen encephalitis. *Neurology* 62 : 2106-2109, 2004

急性辺縁系脳炎・脳症と NMDA 型グルタミン酸受容体

高橋 幸利^{1,2)} 山崎 悦子¹⁾ 西村 成子¹⁾ 角替 央野¹⁾
丹羽 憲司³⁾ Josep Dalmau⁴⁾ 今井 克美¹⁾ 藤原 建樹¹⁾

要旨：非傍腫瘍性非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症 (NPNHALE) (成人 69 例+小児 26 例) と、卵巣奇形腫を合併する脳炎・脳症症例 (NHALE-OT) (19 例) を比較検討した。NHALE-OT の臨床特徴は、発病年齢、先行因子から脳炎発病までの日数、初発神経症状、急性期神経症状、髄液所見などの点で、成人の NPNHALE ときわめてよく似ていることがわかり、卵巣奇形腫を合併する脳炎・脳症は、急性辺縁系脳炎の特徴を示すことがわかった。抗 GluR2 抗体についても、共通性がみられ、両群とも高率に、NMDA 型 GluR のうちの GluR2 (NR2B) の細胞外ドメイン (N 末) をエピトープとする自己抗体を有していた。

(臨床神経, 48 : 926-929, 2008)

Key words : 急性辺縁系脳炎, NMDA 型グルタミン酸受容体, 自己抗体, 卵巣奇形腫

はじめに

われわれは、グルタミン酸受容体 (GluR) に対する自己抗体高感度測定系を構築し、Rasmussen 症候群、急性脳炎・脳症において検討してきた¹⁾⁻³⁾。最近、卵巣奇形腫をともなう傍腫瘍性辺縁系脳炎症例の血清・髄液中に、NMDA 型 GluR 複合体 (NR1+NR2B または NR2A) と反応する抗体が存在することが Dalmau らにより報告された⁴⁾。今回著者らは、卵巣奇形腫をともなう脳炎・脳症症例と非傍腫瘍性急性辺縁系脳炎・脳症症例においてそれらの臨床特徴、抗 GluR2 抗体 (抗 NR2B 抗体) を比較検討した。

対象および方法

急性脳炎・脳症の症例で当センターに抗 GluR2 抗体の検査目的で紹介された 485 症例の中から、インフルエンザ脳症、単純ヘルペス脳炎、腫瘍合併例、再発例、慢性例、膠原病合併例などを除外した非傍腫瘍性非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症 (成人 69 例+小児 26 例) (NPNHALE と略) と、卵巣奇形腫を合併する脳炎・脳症症例 (19 例) (NHALE-OT と略) を比較検討した。卵巣奇形腫は右側 10 例、左側 5 例、両側 3 例、不明 1 例である。抗 GluR2 抗体は、全長分子を抗原としたイムノブロット法と N 末のペプチド (NT2) を抗原とした ELISA により測定した。

結果

急性脳炎・脳症の当センター依頼症例における卵巣奇形腫合併頻度は 7.6% (19/250 例) であった。脳炎発病年齢 (平均±SD) は、NPNHALE が 27.7±18.6 (2~83) 歳、NHALE-OT が 27.5±6.5 (14~41) 歳で、両群とも 20~34 歳に多いことがわかった (Fig. 1)。先行因子は両群とも感冒などの上気道炎あるいは発熱が多く、NPNHALE では 63.8% に、NHALE-OT では 89.5% にみとめ、両群で有意差がみられた (Fisher's exact test, $p=0.025$)。先行因子から脳炎症状出現までの先行期間 (平均±SD) は、成人 NPNHALE が 7.7±6.1 (0~24) 日、小児 NPNHALE が 3.8±3.5 (0~15) 日、NHALE-OT が 7.5±3.6 (3~14) 日、成人 NPNHALE と NHALE-OT 間に有意差はみとめなかった。脳炎の発病症状は、成人 NPNHALE では言動の異常>発作>意識障害が、小児 NPNHALE では言動の異常>発作>意識障害が、NHALE-OT では言動の異常>発作>見当識障害が多かった。成人 NPNHALE と NHALE-OT を比較すると NHALE-OT では辺縁系症状以外の振戦や眼振が初発症状である症例が 2 例みられた。急性期にみられる症状では、成人 NPNHALE と NHALE-OT ともに言動の異常が約 90% の症例に、発作が約 75% の症例に、見当識障害と記憶障害が約 20% の症例にみられ、成人 NPNHALE と NHALE-OT では急性期症状に大きな違いはみとめなかった。

NHALE-OT の髄液細胞数 (平均±SD) は 51.6±66.4/mm³、髄液蛋白は 35.4±14.7mg/dl、髄液 IgG は 6.6±4.2mg/dl で、成人 NPNHALE との間に有意差はなかった (Fig. 2)。

¹⁾国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター [〒420-8688 静岡市葵区漆山 886]

²⁾岐阜大学医学部小児病態学

³⁾同 腫瘍制御学講座女性生殖器学分野

⁴⁾Department of Neurology, University of Pennsylvania

(受付日 : 2008 年 5 月 16 日)

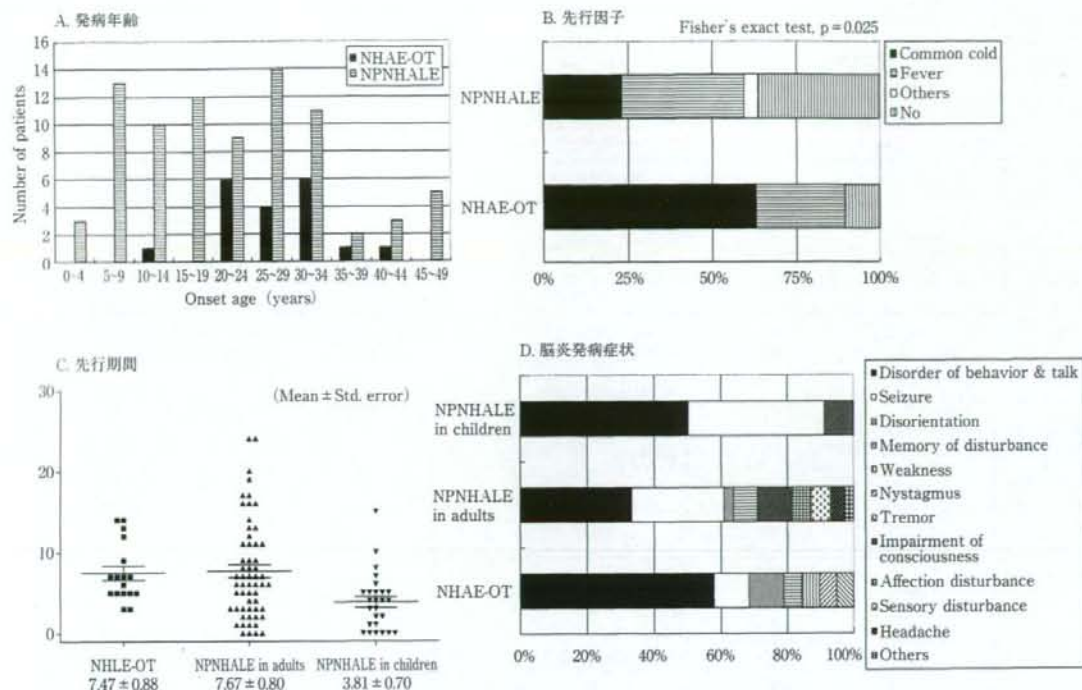


Fig. 1 非傍腫瘍性非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症 (成人 69 例, 小児 26 例) (NPNHALE と略) と, 卵巣奇形腫を合併する脳炎・脳症症例 (19 例) (NHALE-OT と略) における臨床症状の比較

入院治療日数は NHALE-OT が平均 209.0 日, 成人 NPNHALE では平均 87.5 日と有意差をみとめ (Mann-Whitney test, $p < 0.0001$), NHALE-OT では有意に重症であることがわかった。

NHALE-OT における急性期髄液抗 GluR2 抗体は, 全長分子を抗原としたイムノブロット法では 40.0% の症例が陽性, N 末のペプチドを抗原とした ELISA (NT2) では 69.2% の症例で陽性, Dalmau らの Immunocytochemistry 法では 90.9% の症例で陽性であった。成人 NPNHALE における髄液抗 GluR2 抗体は急性期の約 50%, 回復期の約 40%, 慢性期の約 30% の症例に検出された⁽¹⁵⁾。

考 察

卵巣奇形腫に合併する脳炎・脳症の臨床特徴は, 発病年齢, 先行因子から脳炎発病までの日数, 初発神経症状, 急性期神経症状, 髄液所見などの点で, 成人の非傍腫瘍性非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症ときわめてよく似ていることがわかり, 卵巣奇形腫に合併する脳炎・脳症は, 急性辺縁系脳炎の特徴を通常示すことがわかった。抗 GluR2 抗体についても, 共通特徴がみられ, 両群とも高率に, NMDA 型 GluR のうちの GluR2 (NR2B) の細胞外ドメイン (N 末) をエピトープとする自己抗体を有していた。

Dalmau らの最初の卵巣奇形腫に合併する NMDAR 脳炎の報告では, NMDA 型 GluR を構成する個々のサブユニットではなく NMDA 型 GluR 複合体全体の細胞外構造を抗原とする抗体が関与する疾患と考えていた⁽⁶⁾。しかし, NMDA 型 GluR 複合体の個々のサブユニットを単独で細胞に発現させることは困難であり^(7,8), 彼らの方法では個々のサブユニットに対する抗体の有無は判断できない, また, bispecific antibodies の可能性もないわけではないが, 通常はひとつの分子に対する抗体と考えた方が良いと思われること, われわれの研究で NMDA 型 GluR のうちの GluR2 (NR2B) の細胞外ドメイン (N 末) をエピトープとする自己抗体を有する症例が約 50~70% 存在することなどを考慮すると, 卵巣奇形腫に合併する脳炎・脳症には GluR2 (NR2B) の細胞外ドメイン (N 末) をエピトープとする自己抗体が関与する症例が少なからず存在すると推測される。第 49 回日本神経学会での Dalmau らの発表では, 卵巣奇形腫に合併する脳炎症例において GluR1 (NR1) の細胞外ドメイン (N 末) をエピトープとする抗体が検出され, NMDA 型 GluR 複合体に対する抗体というより, 複合体を構成する GluR1 (NR1) サブユニットに対する抗体が重要であるという仮説にシフトしてきている。卵巣奇形腫に合併する脳炎・脳症の急性期髄液では, われわれの抗 N 末-GluR2 抗体が約 70% で検出されるのに対し, Dalmau らの抗 NMDAR 複合体抗体の陽性率は 90.9% と高い。

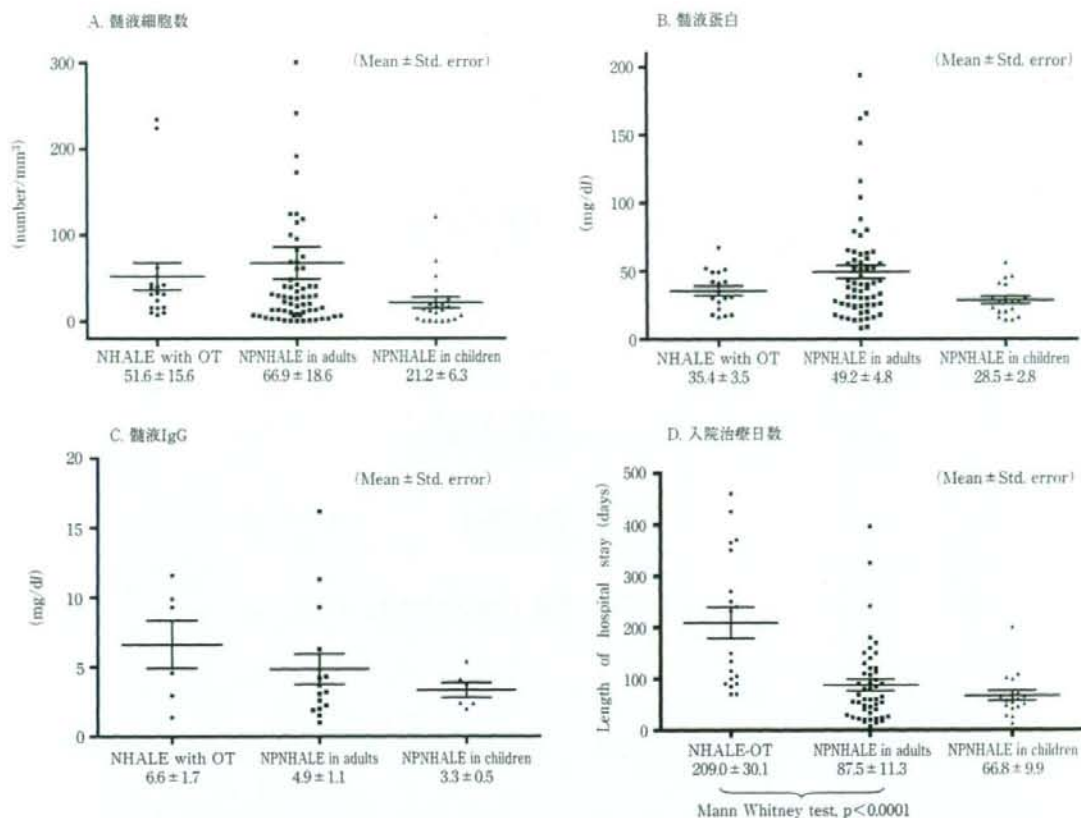


Fig. 2 非傍腫瘍性非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症 (成人 69 例, 小児 26 例) (NPHALE と略) と, 卵巣奇形腫を合併する脳炎・脳症症例 (19 例) (NHALE-OT と略) における急性期髄液検査所見・入院日数の比較

これは, Dalmau らの方法⁶⁾が GluRe2 (NR2B) の細胞外ドメイン (N 末) のみならず, GluR ξ 1 (NR1) の細胞外ドメイン (N 末) をエピトープとする抗体も検出できるためかもしれない。著者は, 卵巣奇形腫に合併する脳炎・脳症では GluRe2 (NR2B) の細胞外ドメイン (N 末) のみならず, GluR ξ 1 (NR1) や, GluRe1 (NR2A) などの細胞外ドメイン (N 末) をエピトープとする抗体が, 単独あるいは重複して存在するのではないかと考える。今後われわれは GluR ξ 1 (NR1) の細胞外ドメイン (N 末) をエピトープとする抗体の検出方法を確立していきたい。

謝辞: 貴重な検体をお送りいただいた諸先生方に深謝申し上げます。この研究は, 精神神経研究委託費 (19A-6), 文部科学省科学研究費補助金基盤研究 C (No. 19591234), 厚生労働科学研究補助金 (H20-こころ一般-021), 国立病院機構政策医療ネットワーク研究 I などの支援をえた。

文 献

- 1) 高橋幸利: 小児期中枢神経系感染症による難治てんか

んにおける抗 GluRe2 自己抗体の存在. 日本小児科学会誌 2002; 106: 1402-1411

- 2) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al: Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. *Neurology* 2003; 61: 891-896
- 3) Takahashi Y: Infections as causative factors of epilepsy. *Future Neurology* 2006; 1: 291-302
- 4) 高橋幸利, 久保田裕子, 山崎悦子ら: ラスムッセン脳炎と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎. *臨床神経学* 2008; 48: 163-172
- 5) 高橋幸利, 山崎悦子, 久保田裕子ら: シンゴジウム-非ヘルペス性辺縁系脳炎 (NHLE) 再考. 抗グルタミン酸受容体 e2 抗体と辺縁系脳炎. *Neuroinfection* in press
- 6) Dalmau J, Tüzün E, Wu H, et al: Paraneoplastic Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis Associated with Ovarian Teratoma. *Ann Neurol* 2007; 61: 25-36
- 7) Groc L, Heine M, Cousins SL, et al: NMDA receptor sur-

face mobility depends on NR2A-2B subunits. Proc Natl Acad Sci U S A 2006; 103: 18769-18774

aspartate-receptor in paraneoplastic limbic encephalitis. Annals Neurology 2008; 64: 110-111

8) Takahashi Y: Epitope of autoantibodies to N-methyl-D-

Abstract

Acute limbic encephalitis and NMDA type-glutamate receptor

Yukitoshi Takahashi, M.D.^{1,2)}, Etsuko Yamazaki, M.D.¹⁾, Shigeko Nishimura, M.D.¹⁾, Hisano Tsunogae, M.D.¹⁾,

Kenji Niwa, M.D.³⁾, Josep Dalmau, M.D.⁴⁾, Katsumi Imai, M.D.¹⁾ and Tateki Fujiwara, M.D.¹⁾

¹⁾National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders

²⁾Department of Pediatrics, Gifu University School of Medicine

³⁾Department of Obstetrics, Gifu University School of Medicine

⁴⁾Department of Neurology, University of Pennsylvania

We compared clinical characteristics and autoantibodies against GluR2 between 95 patients with non-paraneoplastic non-herpetic acute limbic encephalitis (NPNHALE) and 19 patients with non-herpetic acute encephalitis accompanying ovarian teratoma (NHALE-OT).

Onset age (mean \pm SD) was 27.7 ± 18.6 years old in NPNHALE, 27.5 ± 6.5 in NHALE-OT. Preceding factors were found in 63.8% of patients with NPNHALE and 89.5% of patients with NHALE-OT (Fisher's exact test, $p = 0.025$), and major preceding factors were upper respiratory infections or fever in both groups. Symptoms at the onset were disorder of behavior and talk > seizures > impairment of consciousness in NPNHALE, and disorder of behavior and talk > seizures > disorientation in NHALE-OT. Symptoms at the acute stage were similar between NPNHALE and NHALE-OT, but duration of hospital stay was longer in NHALE-OT (209.0 days) than NPNHALE (87.5 days) (Mann Whitney test, $p < 0.0001$). At the onset, cell counts in CSF were $51.6 \pm 66.4/\text{mm}^3$ and protein levels were $35.4 \pm 14.7 \text{ mg/dl}$, and IgG levels were $6.6 \pm 4.2 \text{ mg/dl}$ in NHALE-OT, and these data were not significantly different between NPNHALE and NHALE-OT.

In acute stage, autoantibodies against whole molecule of GluR2 in CSF were detected in 51.8% (29/56) of adult NPNHALE, and 40% (6/15) of NHALE-OT patients by immunoblot. These autoantibodies in both groups included epitopes to n-terminal of GluR2. Antibodies against NMDAR complex (Dalmau's method) in CSF were detected in 90.9% (10/11) of NHALE-OT patients.

(Clin Neurol, 48: 926-929, 2008)

Key words: acute limbic encephalitis, NMDA type glutamate receptor, autoantibodies, ovarian teratoma

投稿論文

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 -

Complications after acute encephalitis and encephalopathy

- ADL, epileptic seizures, mental retardation, psychiatric symptom, memory disturbance, motor disturbance -

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、国立病院機構 西札幌病院³、国立病院機構 青森病院⁴、国立病院機構 山形病院⁵、国立病院機構 西新潟中央病院⁶、国立病院機構 名古屋医療センター⁷、国立病院機構 長良病院⁸、国立病院機構 宇多野病院⁹、国立病院機構 南岡山医療センター¹⁰、国立病院機構 香川小児病院¹¹、国立病院機構 長崎医療センター¹²、国立病院機構 呉医療センター¹³、国立病院機構 三重中央医療センター¹⁴、精神神経センター国府台病院¹⁵、精神神経センター武蔵病院¹⁶

高橋幸利^{1, 2}、山崎悦子¹、長尾雅悦³、小出信雄⁴、宇留野勝久⁵、遠山潤⁶、岡田久⁷、渡辺宏雄⁸、樋口嘉久⁹、高田裕¹⁰、夫敬憲¹¹、馬場啓至¹²、村木幸太郎¹³、田中滋己¹⁴、湯浅龍彦¹⁵、須貝研司¹⁶

National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders¹, Department of Pediatrics, Gifu University School of Medicine², NHO Nishisapporo hospital³, NHO Aomori Hospital⁴, NHO Yamagata Hospital⁵, NHO Nishiniigata Hospital⁶, NHO Nagoya Hospital⁷, NHO Nagara Hospital⁸, NHO Utano Hospital⁹, NHO Minamiokayama Hospital¹⁰, NHO Kagawa childrens Hospital¹¹, NHO Nagasaki Hospital¹², MHO Kure Hospital¹³, NHO Miechuou Hospital¹⁴, NCNP Kounodai Hospital¹⁵, NCNP Musashi Hospital¹⁶

Yukitoshi Takahashi^{1, 2}, Etsuko Yamazaki¹, Masaetsu Nagao³, Nobuo Koide⁴, Katsuhisa Uruno⁵, Jun Tohyama⁶, Hisashi Okada⁷, Hiroo Watanabe⁸, Yoshihisa Higuti⁹, Hiroshi Takada¹⁰, 夫敬憲¹¹, Keishi Baba¹², Koutaro Muraki¹³, Shigeki Tanaka¹⁴, Tatsuhiko Yuasa¹⁵, Kenji Sugai¹⁶

Key words: 急性脳炎、後遺症、てんかん、

Acute encephalitis, Complication, Epilepsy

Kyong Han Park

Sogawa

【要旨】 急性脳炎・脳症後の199症例を調査した。Barthel scoreは 14.5 ± 8.1 、てんかん発作は 2.0 ± 1.4 （月単位の発作頻度）、精神症状は 1.4 ± 0.8 （軽度障害）、知的障害は 2.6 ± 1.9 （軽～中等度障害）、記憶障害は 1.1 ± 0.8 （軽度障害）、運動障害は 2.2 ± 1.2 （歩行はできるが何らかの障害あり）であった。知的・運動障害は発病年齢が若いほど強く、てんかん発作・知的障害は慢性期に進行する経過を示した。急性期の免疫学的治療と後遺症との関連では、てんかん発作・記憶障害はステロイドパルス治療を受けた症例が、デキサメサゾン治療を受けた症例に比べて軽症となることが分かった。

Abstract

In 199 patients after acute encephalitis or encephalopathy, Barthel index was 14.5 ± 8.1 (mean \pm SD), and score of epileptic seizures was 2.0 ± 1.4 (monthly frequency), and score of psychiatric symptoms was 1.4 ± 0.8 (mild), and score of mental retardation was 2.6 ± 1.9 (mild-moderate), memory disturbance was 1.1 ± 0.8 (mild), motor disturbance 2.2 ± 1.2 (mild). Mental retardation and motor disturbance were severe in the patients with earlier onset age. Severity of epileptic seizures and mental retardation progressed in chronic stages. In the relationship between immunological treatments in acute stages and complications after encephalitis, patients treated by steroid-pulse therapy tended to take better outcomes in epileptic seizures and memory disturbance than patients with dexamethasone therapy.

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⁾。ウイルス性のうち単純ヘルペス脳炎等は抗ウイルス剤による治療法があるが、多くの脳炎は特異的治療法がないもので、対症療法的に治療されているのが現状であろう。フィンランドでの462例の調査では、小児の脳炎では10%程度が死亡あるいは重度障害になり、軽度の障害も加えると、脳炎の後遺症に苦しむ患者家族はかなりの数に上ると報告されている²⁾。日本における急性脳炎後の後遺症の詳細な実態は、ほとんど調査されていない。我々は、急性脳炎後の慢性期の患者が多く外来入院診療を受けている国立病院機構の病院で、後遺症の調査を行った。

対象・方法

著者らは国立病院機構の政策医療ネットワーク研究I-急性脳炎脳症後遺症における自己免疫機序の解明（主任研究者：高橋幸利）研究班において、2005年度に199症例の急性脳炎脳症例の後遺症を調査した。対象は各病院の2005年1月～12月に入院・外来診療を受けた、急性脳炎後の症例199例（男＝105例、女＝94例）で、急性脳炎脳症発病年齢は平均 9.3 ± 12.4 歳、現在の年齢は平均 26.3 ± 16.4 歳、脳炎後の罹病期間は平均 17.3 ± 16.0 年である（図1）。約半数が5歳未満に急性脳炎・脳症に罹患している。急性脳炎脳症の原因は様々であり、198例中107例は原因不明である。原因の診断できている症例の中では、インフルエンザによるものが18例、単純ヘルペスによるものが15例と多い。

ADLはBarthel score (<http://www.patient.co.uk/printer.asp?doc=40001654>) に基づいて20点満点で評価し（表1）、てんかん発作は、発作頻度により0～4に、知的障害はIQまたはDQに基づいて0～5に、精神障害は0～2に、記憶障害は0～2

図1. 発症年齢と原因

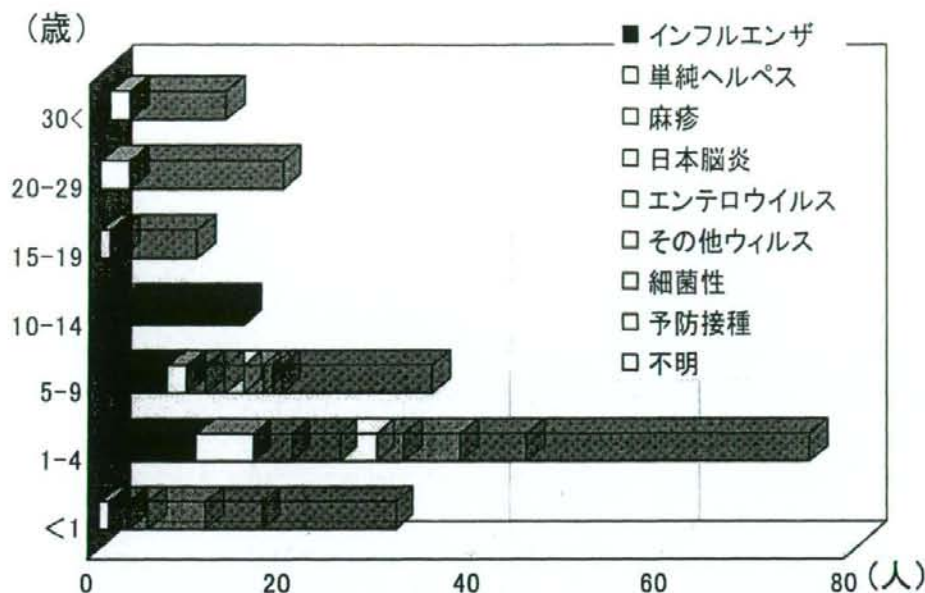


表1. Barthel index による基本的 ADL 評価

機能	各スコアと状態				
	0	1	2	3	4
1. 排便	失禁・おむつ	1	ときどき失敗 (1週間に1回程度)	2	自立
2. 排尿	失禁, おむつ, またはカテーテルが必要 (カテーテルを自分で処理できない)	1	ときどき失敗 (24時間内に1回以下)	2	自立 (1週間に以上1度も失敗がない)
3. 洗顔	洗髪, 髪型, 歯磨き, 髪剃りに介護が必要	1	自立 (用具の準備してもらってよい)		
4. 便器の使用	全介助	1	部分介助	2	自立 (下着を脱いだり下ろしたりできる, 自分で拭ける, 下着を上げたり着たりできる)
5. 食事	全介助 (口の中まで運んでもらう, あるいはなかなか飲み込むことができない, 経管栄養)	1	部分介助 (おかずを細かく切ったり, パターをぬったり, その他食べやすいようにしてもらえば, 自分で食べることはできる)	2	自立 (食事は用意してもらってよい)
6. 起居・移乗	起居不能 (座位バランスがとれない)	1	全介助だが, 座位はとれる (1, 2人の介助を必要とする)	2	部分介助 (1人で簡単に介助ができる, または監視・指示が必要)
7. 歩行	歩行不可能	1	介助必要だが, 曲がり角もうまく曲がれる	2	1人の介助で歩行可 (監視・指示または身体を支えてもらう)
8. 更衣	全介助	1	介助必要だが, 半分は自分でできる (ボタン・チャック等)	2	自立 (ボタンかけ, チャック, 紐を結ぶことなども可能)
9. 階段	不可能	1	介助必要 (監視・指示・身体を支えてもらう, 昇降装置を使用するなど)	2	昇降自立 (歩行のための補助具を使用してもよい, 監視・指示は不要)
10. 入浴	介助	1	自立 (監視なしに浴槽に入浴でき, 1人で体を洗える, 監視・介助なしにシャワーが浴びられる)		

合計 20 点満点

に、運動障害は0-3に後遺症の程度を分類した(表2)。

結果

1. 発病年齢と後遺症

Barthel score では、発病年齢が若いほどADLの後遺症が強いことを示し、てんかん発作の程度は発病年齢と有意な関係はなく、どの年齢の発病でも月単位程度の発作が平均的に障害として残っていることが分かった(図2)。精神症状と発病年齢は一定の傾向を示さない。知的障害・運動障害は発病年齢が若いほど後遺症が強いことを示した。記憶障害は10-14歳発病群で強い傾向が見られた^{3,4)}。

2. 脳炎罹患後の後遺症の経過

横断的解析ではあるが脳炎罹患後の年数と後遺症の関係を検討した。罹患後 Barthel score・精神症状・記憶障害・運動障害は一定の傾向は示さなかった。てんかん発作・知的障害は徐々に悪化し、てん

図2. 発病年齢と後遺症

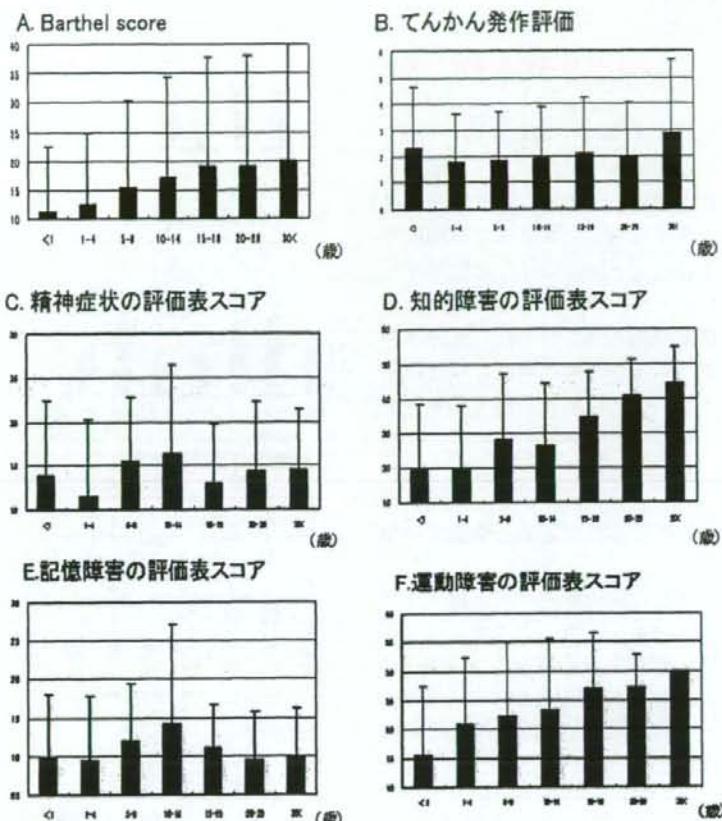


表2. 後遺症(てんかん発作・精神症状・知的障害・記憶障害・運動障害)の評価基準

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

かん発作は発病後5-20年は週単位の発作頻度に近くなるのが分かった(図3)^{3,4)}。

3. てんかん発作と他の障害との関連

てんかん発作の頻度が高いほど、知的障害が強く(スピアマン順位相関係数検定, $p<0.001$)、また運動障害の程度も強く(スピアマン順位相関係数検定, $p<0.001$)、記憶障害も強いことが分かった(スピアマン順位相関係数検定, $p<0.001$) (図4)。一方、てんかん発作頻度と精神症状のスコアとは関連が見られなかった^{3,4)}。

4. 急性脳炎初期治療と後遺症の関連

脳炎急性期の免疫学的治療(ステロイドパルス治療・デキサメサゾン治療・ガンマグロブリン大量療法)と後遺症との関連を表3に示した。

Barthel scoreに基づいたADLの後

図3. 罹病期間と後遺症

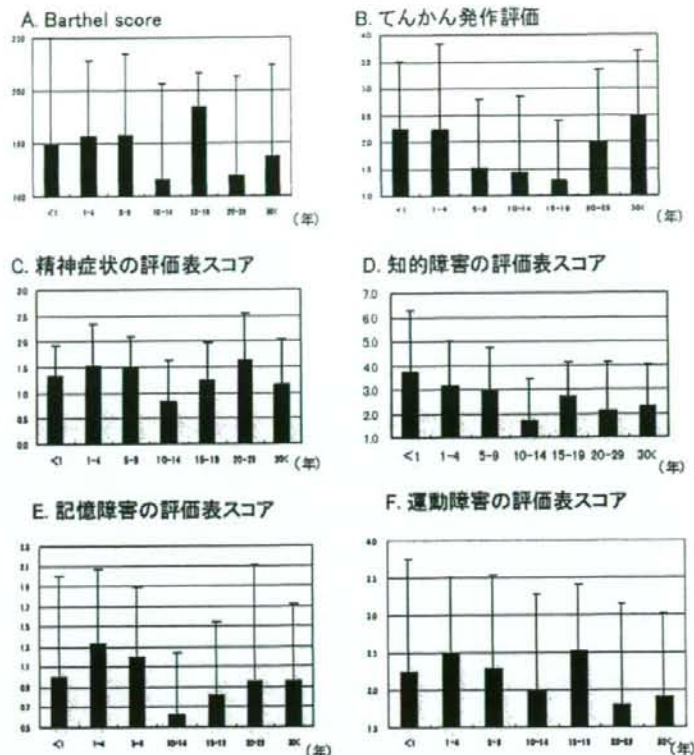
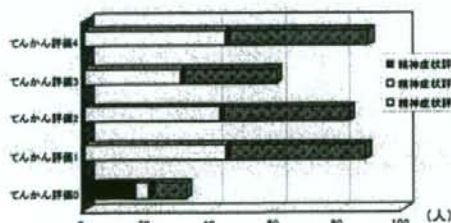


図4. てんかん発作の程度と後遺症

A. 精神症状の評価表スコア



B. 知的障害の評価表スコア



C. 記憶障害の評価表スコア



D. 運動障害の評価表スコア



表3. 急性期治療と後遺障害

		BarthelのADL 評価表スコア	てんかん発作の 評価表スコア	精神症状の 評価表スコア	知的障害の 評価表スコア	記憶障害の 評価表スコア	運動障害の 評価表スコア
ステロイドパ ルス治療	+	16.2±7.0	2.7±1.6	1.6±0.7	3.6±1.7	1.4±0.6	2.5±0.9
	-	17.4±5.8	1.6±1.4	1.2±0.8	3.1±1.5	1.0±1.6	2.5±0.9
デキサメサ ゾン治療	+	12.0±10.1	1.3±1.5	0.8±1.1	2.0±1.4	0.4±0.5	2.0±1.4
	-	17.5±5.6	2.0±1.5	1.4±0.8	3.3±1.5	1.1±0.6	2.6±0.9
ガンマグロ ブリン大量療法	+	15.0±8.4	2.5±1.8	1.7±0.8	3.2±1.8	1.5±0.5	2.2±1.3
	-	17.3±5.8	1.8±1.5	1.3±0.8	3.2±1.5	1.0±0.7	2.6±0.9
統計的有意差		3つの治療群間に有意差なし	[ステロイドパルス治療・デキサメサゾン治療]間に有意差(p=0.047)	3つの治療群間に有意差なし	3つの治療群間に有意差なし	[ステロイドパルス治療・デキサメサゾン治療]間に有意差(p<0.05), [ガンマグロブリン大量療法・デキサメサゾン治療]間に有意差(p<0.05)	3つの治療群間に有意差なし

データは平均±SDを示す。統計的有意差はMann-Whitney's U testを用いて検定した。

遺症評価では、3つの治療群間に有意差は認めなかった。てんかん発作の後遺症スコアは、[ステロイドパルス治療・デキサメサゾン治療]群間に有意差(p=0.047)を認め、急性期におけるパルス治療がデキサメサゾン治療より有意に軽症となることが分かった。精神障害の後遺症評価では、3つの治療群間に有意差は認めなかった。知的障害の後遺症評価では、3つの治療群間に有意差は認めなかった。記憶障害の後遺症スコアは、[ステロイドパルス治療・デキサメサゾン治療]群間に有意差(p<0.05)、[ガンマグロブリン大量療法・デキサメサゾン治療]群間に有意差(p<0.05)を認め、デキサメサゾンに比べて、ガンマグロブリン大量療法、ステロイドパルス治療で、後遺症が軽くなることが分かった。運動障害の後遺症評価では、3つの治療群間に有意差は認めなかった。

考 察

今回の我々の199症例の調査は、急性脳炎脳症発病から約17年経過した状況を調査したことになる。199例全体で見ると、Barthel score(20点満点)に基づいたADLの後遺症評価では平均14.5±8.1と何らかのADL障害があり、自立が難しい症例が存在する。てんかん発作の後遺症スコアは、平均2.0±1.4と月単位のてんかん発作があるレベルで、精神症状の後遺症評価では、平均1.4±0.8と軽度の障害があるレベルである。知的障害の評価表スコアは、平均2.6±1.9と軽度から中等度の知的障害があり、記憶障害の評価表スコアは、平均1.1±0.8と軽い障害が存在するレベルである。運動障害の評

価表スコアは、平均2.2±1.2と歩行はできるが何らかの障害があるレベルである。この199例で見られた軽度から中等度の精神・知能・記憶・運動の障害と月単位のてんかん発作の存在という障害レベルは、急性脳炎の後遺症のない症例や軽症例は病院に通院しないので、この調査に含まれないと思われるので、急性脳炎全体の障害レベルよりやや重くなっていると思われるが、脳炎慢性期のひとつの姿と考える。精神・知能・てんかんなどの各障害のレベルを比較すると、てんかん発作が月単位と多いが、これは静岡てんかん・神経医療センターの症例が90例と多いためかもしれない。

後遺症の内、ADL (Barthel score)・知的障害・運動障害は、発病年齢が若いほど障害が強く、乳幼児における急性脳炎は脳の記憶学習に関わる神経メカニズムを傷害し、その後の精神運動発達への影響が大きいことを示す。

脳炎慢性期の障害の中で比較的重いてんかん発作は、発病年齢と有意な関係はなく、どの年齢の発病でも月単位程度の発作が平均的には障害として残って、発病後てんかん発作は徐々に悪化することが分かった。このことは急性期の幼弱脳障害に基づく知的・運動障害などとは異なり、てんかん発作は成熟脳にも起こり、慢性期にも病態が進行することを示す。発作が発作をさらに起こりやすくする“キンドリング”現象に似た病態かもしれない。てんかん発作の頻度が高いほど、知的障害が運動障害・記憶障害の程度も強いことが分かったが、てんかん発作が知的障害などの原因となっているのか、脳炎の程度が重い症例で共通して障害が出るのか、更なる検討が必要である。

脳炎急性期の免疫学的治療（ステロイドパルス治療・デキサメサゾン治療・ガンマグロブリン大量療法）と後遺症との関連では、ADL・精神障害・知的障害・運動障害は有意な関連は見られなかったが、てんかん発作・記憶障害はステロイドパルス治療を受けた症例がデキサメサゾン治療を受けた症例に比べて有意に軽症となることが分かった。今回の検討は後方視的調査なので、ステロイドパルス治療・デキサメサゾン治療・ガンマグロブリン大量療法が行われた症例の脳炎の重篤度に差がある可能性がある。今後多変量解析等を用いた検討を行っていく予定である。

急性脳炎・脳症の病態には、①ウィルス直接侵襲（1次性）脳炎・脳症、②傍感染性脳炎・脳症、③傍腫瘍性脳炎・脳症、④全身性膠原病合併脳炎・脳症、⑤その他・分類不能がある。我々の「急性脳炎のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明から新たな治療法確立に向けた研究班」（H17-こころ-一般-017）では、②・④の病態では自己免疫的機序が働いていると考え、自己免疫介在脳炎の診断・治療を確立すべく、研究を行ってきている。その中で、辺縁系脳炎を代表とした限局性脳炎型では、急性期にIgM-GluR α 2抗体が髄液中に出現していて、IgGおよびIgM自己抗体は必ず細胞外ドメインであるN末エピトープを含んでいることが判明し、GluR α 2抗体が発病に関与している可能性が出てきた^{5,6)}。また、辺縁系脳炎の中に抗VGKC抗体が陽性となる症例があることも分かってきている^{7,8)}。橋本脳症患者では抗NAE抗体が陽性となることが報告されている⁹⁾。これらの知見から辺縁系脳炎症状を呈する症例では色々な自己抗体が存在し、自己免疫が病態に関与している可能性が有力と成ってきている。今後、急性脳炎症状を呈する疾患の自己免疫病態が解明され、免疫治療の有効性が詳細に検討されることが望まれる。

結 語

急性脳炎・脳症発病から平均17年経過した199例の後遺症を調査し、ADL・てんかん発作・精神症状・知的障害・記憶障害の中では、てんかん発作の障害レベルが比較的強かった。

文 献

1. Kamei S, Takasu T. Nationwide survey of the annual prevalence of viral and other neurological infections in Japanese inpatients. *Intern Med.* 2000; 39(11): 894-900.
2. Rautonen J, Koskiniemi M, Vaheri A. Prognostic factors in childhood acute encephalitis. *Pediatr Infect Dis J.* 1991; 10(6): 441-6.
3. 高橋幸利, 久保田裕子, 大谷英之, 他. 難治てんかん: West症候群, 乳児重症ミオクロニーてんかん, 脳炎後てんかん, 阿部康二編集, 「神経難病のすべて」新興医学出版社, 印刷中.
4. 高橋幸利, 西村成子, 角替央野, 他. 自己免疫反応から見たてんかん予防・治療の可能性, 臨床精神薬理, 2007; 10: 印刷中.
5. Takahashi Y, Infections as causative factors of epilepsy, *Future Neurology*, 2006; 1: 291-302.
6. 高橋幸利, 山崎悦子, 久保田裕子, 他. シンボジウム—非ヘルペス性辺縁系脳炎(NHLE)再考, 抗グルタミン酸受容体e2抗体と辺縁系脳炎, *Neuroinfection*, in press.
7. 有村公良, 渡辺修, 長堂竜維, NHLE再考-抗VGKC抗体, *Neuroinfection* 2006; 11; 9.
8. Pozo-Rosich P, Clover L, Saiz A, et al., Voltage-gated potassium channel antibodies in limbic encephalitis, *Ann Neurol* 2003; 54(4): 530-533.
9. Fujii A, Yoneda M, Ito T, et al., Autoantibodies against the amino terminal of alpha-enolase are a useful diagnostic marker of Hashimoto 1 s encephalopathy. *J Neuroimmunology* 2005; 162: 130-136.

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

高橋 幸利 西村 成子 角替 央野

はじめに

日本での成人の年間急性脳炎罹患率は19.0/100万人で、その内非ヘルペス性辺縁系脳炎罹患率は4.7/100万人で急性脳炎の24.5%を占める。よって、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎(non-herpetic acute limbic encephalitis, NHALE)は年間550人の発生があると推定され、重要な疾患である¹⁾。急性脳炎・脳症の病態を分類すると、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、われわれは②~④の病態では生体反応として自己免疫の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^{2~8)}。

グルタミン酸受容体(GluR)

チャンネル型 GluR は陽イオンチャンネルを形成し、中枢神経系内の早い興奮性シナプス伝達の中心的役割を担っている重要な分子である。GluR は AMPA 型・NMDA 型などに分類され、さらに分子多様性(サブユニット)が存在し、その機能は多岐に渡り、生理的には神経回路形成、シナプス可塑性、記憶・学習、神経細胞死等に関与し、極めて重要な役割を担っている(表)。中枢神経系疾患の病態にも GluR は深く関与していて、内側側頭葉てんかんでは、興奮性シナプス結合の再構成による反回性興奮回路の形成に関与していると考えられ、興奮毒性の中核的働きを担っているとされている。

抗 NMDA 型 GluR 抗体の測定

NMDA 型 GluR のひとつである GluR2(NR2B)に対する抗体の測定は、NIH 3T3 細胞中に遺伝子組み換えにて発現させた GluR2 の全長蛋白を抗原として行っている

たかはし ゆきとし 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター/臨床研究部長
岐阜大学/小児病態学
にしむら しげこ 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・遺伝子生化学研究室
つのがえ ひさの 同

グルタミン酸受容体の多様性と機能

Subfamilies	サブユニット		シナプス可塑性*	記憶学習†	神経パターン形成‡	自発運動¶	発現部位
	マウス	ラット					
AMPA							
GluRα	α1-α4	GluR1-GluR4					
Kainate							
GluRβ	β1-β3	GluR5-GluR7					
GluRγ	γ1, γ2	KA1, KA2					
NMDA							
	ε1	NR2A	○	○			びまん性 前脳
	ε2	NR2B	○		○		小脳顆粒細胞
	ε3	NR2C					視床、脳幹
	ε4	NR2D				○	びまん性
	ζ1	NR1					
	χ1	NR3A					
	χ2	NR3B					
GluRδ							
	δ1	δ1					内耳有毛細胞
	δ2	δ2					小脳 Purkinje 細胞

*LTP, †Morris water maze, ‡Brainstem trigeminal complex, ¶Open field test