

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(亀井)。

## 20. 単純ヘルペス脳炎の後遺症の検討

ヘルペス脳炎5症例の記憶障害を検討したところ、前向性健忘を認め著明な近時記憶障害を呈していた。知的機能、即時記憶は比較的保たれ、1症例で逆向性健忘が認められた。他の

## D. 考察

### 【NHALEの疫学】

2006年度の我々の研究で、日本の成人(16歳以上)における急性脳炎罹患率は、19.0/100万人年(年間2114例)と推計され、2007年度の小児に関する急性脳炎・脳症の疫学研究では2か月間に1085症例報告され、罹患率は～56.4/100万人年と推定した。後方視的研究ではあるが成人・小児合計すると、急性脳炎・脳症は日本では年間3100人が罹患しているものと推定され、高頻度の後遺症発症を考えるとその対策はきわめて重要である。

病態別に見ると、成人では、単純ヘルペス性20.4%、傍感染性24.8%、傍腫瘍性8.2%、膠原病性4.1%、ウイルス性(単純ヘルペス以外)2.0%、その他・分類不能40.8%であった(2006年度研究)。小児ではインフルエンザ(25%)、HHV-6,7(11%)、ロタウイルス(4%)、マイコプラズマ(3%)、ムンプス(3%)の順で、原因不明が27.6%を占めた。成人ではウイルス

随伴症候として、病識の欠如や性格変化などの前頭葉症状、味覚・嗅覚障害、痙攣発作を呈していた。画像所見では一側優位の海馬体を中心とする側頭葉・辺縁系と、直回、眼窩回などの前頭葉に萎縮性病巣を認めた(庄司)。

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

32検体中VZV、HHV-6、HHV-7、CMV DNA陽性検体はなかった。1検体で1184コピー/mlのEBV DNAが検出された。EBV DNA陽性となった患者は36歳の女性。頭痛を主訴に依頼医を受診、同時に傾眠傾向を認め入院。約1週間同様の症状が持続、第10病日から記憶障害が出現、MRIでは海馬領域に異常信号を認めた。髄液中のHSV DNAについては検索されており、陰性が確認されるまでアシクロビルが投与されていた。抗ウイルス療法に加え、 $\gamma$ グロブリン大量療法、ステロイドパルス療法も実施され、約1ヵ月間の入院の後、後遺症なく退院していた。

(吉川)。

直接侵襲が証明できる症例は22.4%と少なく、傍感染性の病態が重要と思われ、小児においてもウイルス直接侵襲が証明できないインフルエンザ脳症、75%の症例では髄液中ウイルスが証明できないHHV6脳炎・脳症などが多かった。よって、ウイルス直接侵襲以外の、免疫などが関与している可能性の強い脳症病態が、急性脳炎・脳症では多いと推測された。

正確な罹患率を把握するには前向き調査が必要であり、我々は鳥取県内で前向き調査を開始した。2007年8月から2008年8月までに3例の急性辺縁系脳炎が登録され、今後も症例の蓄積をし、罹患率を把握する予定である。

### 【非傍腫瘍性NHALEの中樞神経病理】

急性辺縁系脳炎・脳症では、神経細胞は減少していなくて、ミクログリアの増勢がみられることが分かっている(2006年度研究)。今年度の検討でも、海馬領域におけるCD68陽性マクロファージの増加は8例全例で著明で、浸潤しているリンパ球ではB細胞よりT細胞が多かった。

海馬CA1の実質内に浸潤しているリンパ球ではCD8陽性T細胞が比較的多くみられ、悪性腫瘍を伴わない辺縁系脳炎でもCD8陽性T細胞は病変形成に関与している可能性があると考えられた。よって、マクロファージ・ミクログリアのみならず、末梢から由来した細胞障害性T細胞もNHALEの病態に関与している可能性がある。今後さらに症例を増やし検討していきたい。

#### 【非傍腫瘍性NHALEと抗GluRe2抗体】

これまでの検討で、成人NHALEでは全長GluRe2を抗原とする血清抗GluRe2抗体が急性期-回復期-慢性期に約55%の症例で陽性で、髄液抗GluRe2抗体は急性期に51.8%の症例で陽性で、回復期は41.4%で陽性、慢性期は28.6%の症例で陽性と、徐々に陽性率が低下することが分かっている。また髄液中の抗GluRe2抗体は急性期の初期に陽性となる症例が多いことも明らかにしてきた。これらの事実から感染その他の刺激により血清中に産生された抗GluRe2抗体が、血管透過性の亢進した脳炎急性期に中枢神経系に至り、GluRe2分子の細胞外ドメインと何らかの反応を起こし、脳炎病態形成に何らかの役割を果たしている病態仮説を見出した(図2)。

今年度の研究で、抗GluRe2抗体のエピトープを検討するために、抗GluRe2-NT2抗体、抗GluRe2-M3-4抗体、抗GluRe2-CT1抗体の検討を行った。抗GluRe2抗体陽性のNPNHALEでは、GluRe2分子のN末・M3-4間・C末をエピトープとする抗体がほぼ等しく血清および髄液中に検出され、GluRe2分子の幅広い領域をエピトープとする抗GluRe2抗体が産生されていた。よって感染ウイルス等に対する抗体が交差免疫でGluRe2分子にも反応するというよりは、GluRe2分子が幅広く断片化して抗原刺激となり、抗体産生が血清中で起こっている可能性が高い。髄液への移行に3つのエピトープ間で差はないため、N末以外をエピトープとする抗GluRe2抗体も中枢神経系に侵入するが、GluRe2分子に作用できるのは細胞外ドメインを抗原とする抗GluRe2-NT2抗体、抗GluRe2-M3-4抗体と思われる。抗GluRe2-NT2抗体、抗GluRe2-M3-4抗体それぞれの作用は今後検討する必要がある。

#### 【非傍腫瘍性NHALEと血液脳関門】

MMP-9は脳の血管基底膜の主要構成成分であるコラーゲンIVを分解する。一方、TIMP-1はMMP-9活性を阻害する。従って血液脳関門に対し、MMP-9は攻撃因子、TIMP-1は防御因子である。NHALE急性期での血清MMP-9、MMP-9/TIMP-1比高値および血清TIMP-1低値は血液脳関門機能の低下を示唆した。血液脳関門機能の低下は末梢血中の免疫担当細胞の中枢神経系内への侵入を容易にし、中枢神経系内炎症を促進しやすい状態と考えられた。また急性期だけでなく回復期でも血清MMP-9、MMP-9/TIMP-1比高値および血清TIMP-1低値であり、血液脳関門機能の低下は長期間持続することが示唆され、種々の後遺症との関連があるかもしれない。

TNF- $\alpha$ は動物実験で脳でのMMP-9を増加させることが明らかとなったが、NHALEでのsTNFR1は上昇・不変両説あって確定できていない。NHALEではTNF- $\alpha$ あるいはその他の炎症性サイトカインなどによるMMP-9上昇、さらには血液脳関門の破綻が起こっている可能性がある。今後この病態を解明する必要がある。

#### 【非傍腫瘍性NHALEとウイルス】

非傍腫瘍性NHALE32例の髄液検体中、1検体で1184コピー/mlのEBV DNAが検出されたが、VZV、HHV-6、HHV-7、CMV DNA陽性検体はなかった。多くのNHALEではウイルスの中枢神経系への到達はなく、脳炎というよりは脳症としての概念が当てはまる症例が多いものと思われる。

#### 【非傍腫瘍性NHALEとMRI画像】

非傍腫瘍性NHALEのMRI画像の特徴・意義はまだ未解明である。今回の検討ではNHALEのMRI病変が多彩であることが明らかとなり、①海馬扁桃核などの辺縁系病変、②新皮質病変、③可逆性脳梁膨大部病変を伴った軽症急性脳炎・脳症(MERS)と類似の脳梁病変、そしてこれらが複合したものなどである。

MRI病変により、広汎群、一側限局群、辺縁系限局群、異常を認めない群に分類して検討すると、臨床所見はMRI病変部位に一致し、MRI病変の拡がりやNHALEの後遺症の重症度を示唆すると思われた。

NHALEでみられるMRI病変には、抗GluRe2抗体などが関与した炎症、あるいはけいれん発作に伴う非炎症性変化などが混在している可能性があり、その病態については今後も検討が必要

である。

#### 【非傍腫瘍性成人NHLEの治療と予後】

15歳以上の成人期発症NPNHLE 86例を対象として後遺症を検討すると、ADL障害・精神症状・てんかん発作・知的障害・運動障害が約30%の症例に見られるのに対し、記憶障害は63.2%に見られ、他の障害に比べて記憶障害の頻度が高い。ADL障害、てんかん発作、精神症状、知的障害、運動障害の程度は、正常の約80%程度のレベルに障害されているが、記憶は約60%のレベルまで障害されており、成人NPNHLEの後遺症では、記憶障害の頻度ならびに程度が、他の後遺症に比べて高度であることが特徴である。これらの障害の程度は、抗GluR2抗体陽性群と陰性群で有意差がなく、抗GluR2抗体の関与というよりは、辺縁系が侵されるNPNHLEとしての特徴から来るものかもしれない。

NHLEと同様に辺縁系を侵すヘルペス脳炎の後遺症を検討したところ、5症例すべてが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。NHLEでの記憶障害を詳しく調べていないが、類似点が多く、今後さらに検討したい。

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

#### 【卵巣奇形腫を伴うNHLE】

2007年、卵巣奇形腫を伴う傍腫瘍性辺縁系脳炎症例12例の血清・髄液中に、NMDAR1+NMDAR2B (NR2A) のNMDA型GluR複合体とは反応するが、NMDAR1あるいはNMDAR2B単独分子とは反応しない抗体が存在することが報告され、卵巣奇形腫を伴うNHLE (NHLE-OT) が注目されている。

我々のNHLE-OT19例の臨床的検討では、若年女性に好発し、感染症が先行することが多く、

精神症状、意識障害、痙攣、不随意運動、自律神経症状および中枢性低換気など非傍腫瘍性NHLEと類似の症状を呈するが、非傍腫瘍性NHLEより重症であることが分かっている。

NHLE-OTでは、血液や髄液にNMDA型GluR複合体、またはNMDA型GluRサブユニットのひとつであるGluR2に対する抗体などが検出され、NMDA型GluR複合体のどの部分がエピトープとなっているのか、今後の研究が待たれる。

NHLE-OTでは、免疫療法や腫瘍摘出が極めて有効な症例や、それらが無効の難治例、腫瘍を温存しても脳炎が回復する症例など、腫瘍と自己免疫の関係が、これまでの傍腫瘍性辺縁系脳炎とは異なる特徴があり、今後更なる検討が必要である。

NHLEの臨床像示す若年女性の脳炎においては、早期に奇形腫の検索・自己抗体の検討を進める必要がある。これまでNMDA型GluR複合体に対する抗体の測定はDalmau教授のところで行えなかったが、2008年度の当班田中らの研究により、日本でもほぼ同等の検査が可能となった。またさらに森らは、カルシウム透過性の低い変異受容体サブユニット (GluR2N/R, GluR1N/R-EGFP) の発現ベクターを用い、MK-801を培養系に加えない、抗NMDA型GluR複合体抗体測定を可能にした。これらの方法の開発は、日本におけるNHLE症例の卵巣奇形腫の合併診断を迅速化できる、大きな功績である。

1例ではあるが、成熟卵巣奇形腫の病理標本の脳組織内にはリンパ球の浸潤がみられ、脳組織がリンパ球のターゲットとなった免疫病態があることを示唆する。今後卵巣奇形腫の免疫組織学的検索が待たれる。

#### 【抗VGKC抗体陽性辺縁系脳炎】

抗VGKC抗体陽性の非ヘルペス性辺縁系脳炎はVincentらによって提唱されたものである。我々の日本での調査で、非ヘルペス性辺縁系脳炎・脳症の20%を占め、発病は34-82歳 (平均54.8±12.2歳) で、亜急性の記憶障害・見当識障害、胸腺腫合併などを特徴とし、パルス療法および後療法としてのプレドニゾロン漸減療法によく反応することが分かった。

辺縁系脳炎・脳症の臨床像示す症例では、この抗体を早期に測定し、腫瘍の検索・治療法の選択に活かして行く必要がある。今回の検討で

は、傍腫瘍群の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。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場合は、積極的に腫瘍の検索を行う必要がある。

**【若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎】**

これまでの検討で、若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎 (AJFNHE) は、抗GluR $\epsilon$ 2抗体が66%で陽性、卵巣腫瘍との関連を約30%で確認することができ、一部はDalmauらの報告する卵巣奇形腫に合併する抗グルタミン酸受容体抗体関連脳炎に包含されることが分かっている。

2008年度の検討では、AJFNHE男性例の臨床像は女性例と極めて類似しているが、腫瘍の合併がないことが相違点であることが明らかとなった。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。

**【サイトカイン】**

傍感染性のNHLEの髄液では、炎症性サイトカインであるIL-6と抗炎症性サイトカインであるIL-10が上昇し、炎症の存在が示唆されるが、単純ヘルペス脳炎 (HSE) で上昇するIFN- $\gamma$ が正常であり、炎症の原因はウイルスが主役ではないことが分かった。一方、HHV6感染の証

明できたHHV-6脳炎・脳症の髄液では、HHV-6 DNAの検出頻度・量は少なく、IL-8、IL-6が高値を示し、局所での炎症性サイトカインが病態に重要な役割を演じていることが推測された。よってウイルス感染が契機となるNHLEであっても中枢神経系ではウイルスよりサイトカインなどが病態の主役を務めている可能性があるものと思われる。

単純ヘルペス脳炎 (HSE) で上昇するsTNFR1は、NHLE では正常範囲というデータと、高値というデータが得られ、今後さらに症例数を増やし、予後との関連も含めて検討したい。

**【新たな脳炎関連自己抗原・抗体の検索】**

ヒト脳由来cDNAを組み込んだT7ファージライブラリーを用いて、T7 phage biopanningを行い、NOLC1 (Nucleolar and coiled-body phosphoprotein 1)が脳炎患者血清と反応する抗原のひとつとなっていることが分かり、ELISA法が確立できた。今後多数例での検討を行いたい。

高感度ナノLC-MS/MSシステムからも5つの新規のNHLE関連抗原が見つかってきており、今後の進捗が待たれる。

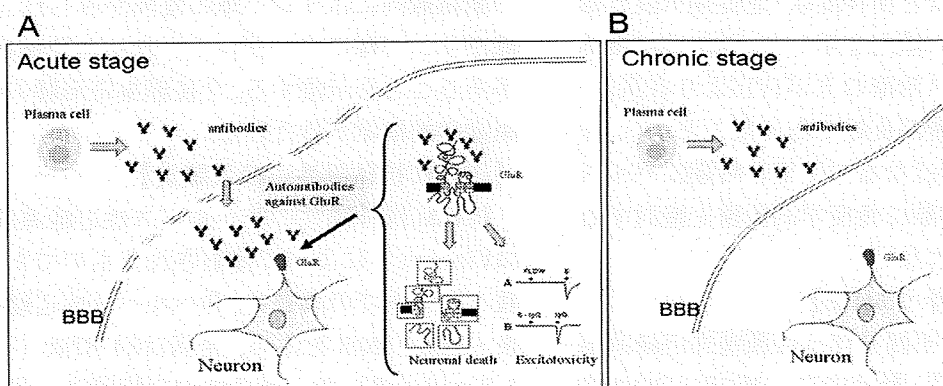


図2. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症の病態仮説

表6. グルタミン酸受容体の多様性と機能

サブファミリー	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 $\alpha$	$\alpha 1-\alpha 4$	GluR1-GluR4					
Kainate GluR $\beta$ GluR $\gamma$	$\beta 1-\beta 3$ $\gamma 1, \gamma 2$	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 $\delta$	$\delta 1$	$\delta 1$					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

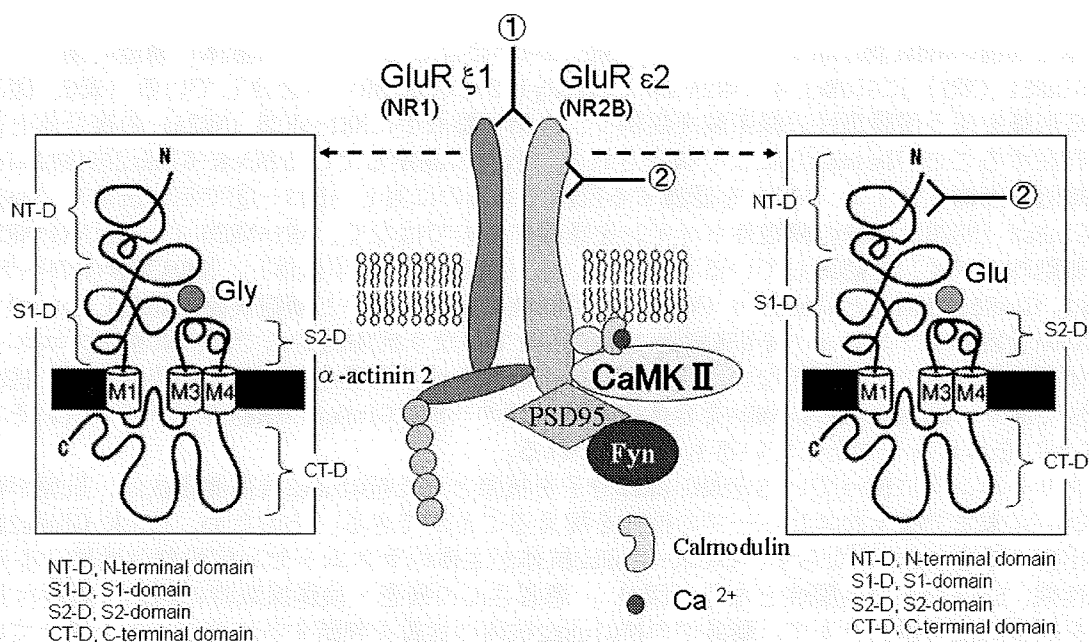


図3. NMDA型GluRの複合体構造と抗GluR $\epsilon 2$ 抗体エピトープ

## Detection of autoantibodies to NMDA-type GluR

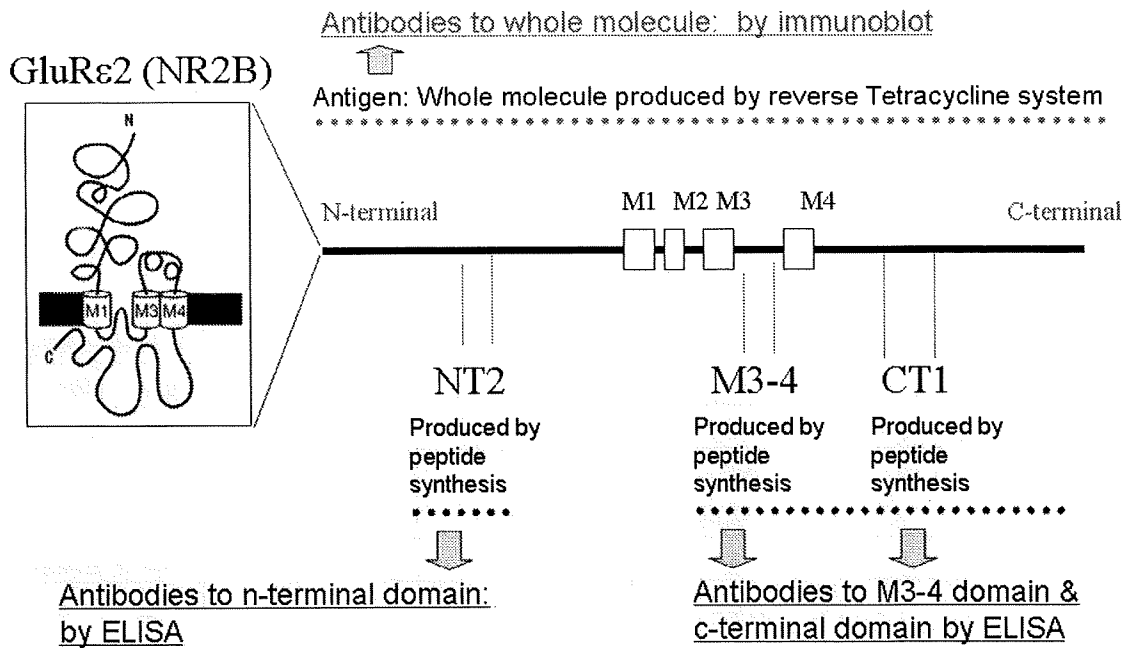


図4. 抗GluR $\epsilon$ 2抗体エピトープと疾患

NMDA受容体は異種のNMDA型GluRサブユニット (NR) が4つ会合した (ヘテロ4量体) 構造の陽イオンチャンネルで、GluR $\xi$ 1 (NR1) にGluR $\epsilon$ 1-4 (NR2A-2D)、GluR $\chi$ 1-2 (NR3A, 3B) が会合している (表6, 図3)。最近、卵巣奇形腫を伴う傍腫瘍性辺縁系脳炎症例で、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Dalmauらにより報告された。我々の測定している抗N末-GluR $\epsilon$ 2抗体はGluR $\epsilon$ 2 (NR2B) の細胞表面側ドメイン (NT1) を認識する抗体であるのに対し (図3-②) で示す抗体)、Dalmauらの抗体はGluR $\epsilon$ 2 (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) の複合体の細胞外ドメインを認識しているとされている (図3-①) で示す抗体)。NMDA受容体のヘテロ4量体複合体は、GluR $\xi$ 1 (NR1) とGluR $\epsilon$ 1-4 (NR2A-2D) が同時に発現しないと細胞表面に局在しないので、DalmauらのNMDA受容体サブユニットをHEK細胞に発現させて行なう抗体測定法では、単独サブユニットに対する抗体を検出することができない。我々の卵巣奇形腫を伴う傍腫瘍性辺縁系脳炎症例で、抗GluR $\epsilon$ 2抗体が陽性であり、Dalmauらの抗NMDA受容体複合体抗体の一部はGluR $\epsilon$ 2の細胞外ドメイン (おそらくはN末のどこか) をエピトープとしているものと思われる。

我々がスクリーニングに使っている全長GluR $\epsilon$ 2分子を抗原とした抗GluR $\epsilon$ 2抗体測定法は、抗原が幅広いいため、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 $\epsilon$ 2抗体が急性期に出現するNHLEのみならず、抗C末-GluR $\epsilon$ 2抗体が主体のラスムッセン症候群急性期、小児広汎性脳炎慢性期、SSPEなどでも陽性となる (図4)。患者さんの疾患・検体採取時の病期・陽性エピトープの種類を総合的に考慮した上で、髄液中の抗GluR $\epsilon$ 2抗体の意義を判断する必要があると考えている。

## E. 結論

MHALE症例は、かなりの頻度で抗NMDA型GluR複合体抗体、抗GluRe2抗体、抗VGKC抗体、抗NAE抗体などが陽性で、髄液でのリアルタイムPCR法による検索ではウィルスが同定される症例は極めてまれであることが判明した。病理学的にもNHALEの海馬病変は、ミクログリアの増勢に加えて海馬CA1の実質内にCD8陽性T細胞が比較的多くみられことが分かった。よって、NHALEには自己免疫介在性脳症の病態を呈するものが多いと言える。

これまで経験的に行なわれ、NHALEに有効と考えられている免疫学的治療（ステロイドパルス治療など）が、早期であるほど有効である傾向が分かり、今後自己免疫病態が分子生物学的観点等から解明されることで、新たな治療法が見つかる可能性が出てきた。

抗GluRe2抗体は、GluRe2分子のN末・M3-4間・C末をエピトープとする抗体がほぼ等しく血清および髄液中に検出され、GluRe2分子の幅広い領域をエピトープとする抗GluRe2抗体が産生されていた。よって、感染ウィルス以外からのGluR抗原

提示が存在するものと思われ、新たな治療法・予防法への発展が期待される。

血液脳関門はMMP-9を主体とした病態で機能の低下に陥っていることが分かり、その防御が新たな治療に結びつく可能性がある。

卵巣奇形腫を伴うNHALEは、Dalmauの方法に準じたNMDA型GluR複合体に対する抗体の測定が、我々の研究班で可能となり、今後病態の解明が進むものと思われる。

2008年度に分かった知見を速やかに「急性辺縁系脳炎等の自己免疫介在性脳炎・脳症」の診断スキーム (<http://www.hosp.go.jp/~szec2/06/06-1-2.htm>) に盛り込み、NHALE等の自己免疫介在性脳炎の研究・予後改善に役立てたい。

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 知的財産権の出願・登録状況

2008年3月18日現在該当なし。

### <参照 3>

厚生労働科学研究費補助金こころの健康科学研究事業

急性脳炎・脳症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  
(H20-こころ一般-021) (2008-2010)

## 「急性辺縁系脳炎等の自己免疫介在性脳炎・脳症」 の診断スキーム 20090816

### 1. はじめに

我々の急性脳炎とグルタミン酸受容体自己免疫病態に関する研究班 (H17-こころ一般-017) (H20-こころ一般-021) (以下、当研究班) では、急性に脳炎症状を呈する急性脳炎・脳症を病態から分類すると、①ウイルス直接侵襲 (1 次性) 脳炎、②傍感染性脳炎・脳症、③傍腫瘍性脳炎・脳症、④全身性膠原病合併脳炎・脳症、⑤その他・分類不能があると考えている。当研究班の調査によると、日本の成人の急性脳炎・脳症罹患率は、19.0/100 万人年 (年間 2114 例) と推計され、単純ヘルペス性 20.4%、傍感染性 24.8%、傍腫瘍性 8.2%、膠原病性 4.1%、ウイルス性 (単純ヘルペス以外) 2.0%で、その他・分類不能 40.8%であった。よって、成人では約 35% (②+③+④) が自己免疫介在脳炎・脳症の可能性を有する。

### 2. 目的

ウイルス直接侵襲による 1 次性脳炎 (①) 以外の症例の、正確な病態の解明、鑑別診断法の確立、病態に基づいた治療法の開発が、急性脳炎・脳症の予後向上のために不可欠である。

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

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

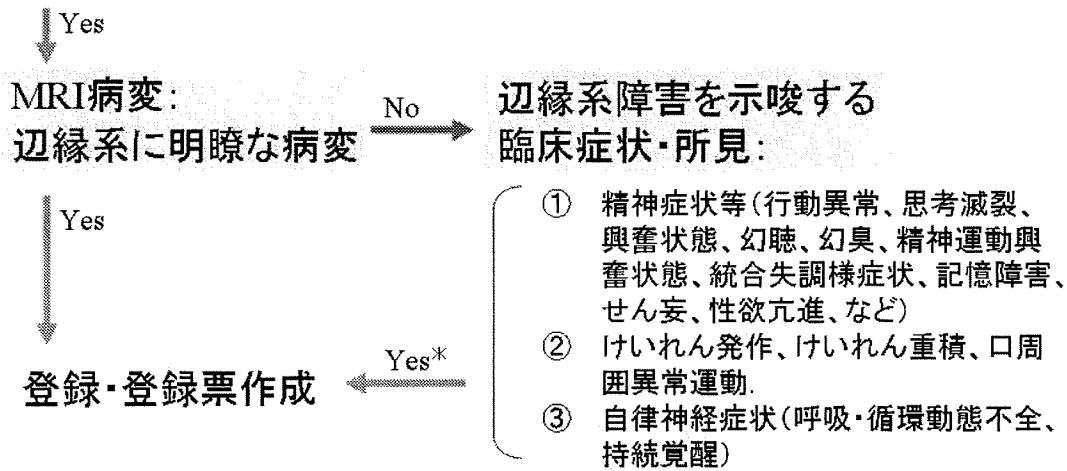
### 3. 急性辺縁系脳炎症例等の登録基準概要

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

病態分類の、①ウイルス直接侵襲 (1 次性) 脳炎、②傍感染性脳炎・脳症、③傍腫瘍性脳炎・脳症、④全身性膠原病合併脳炎・脳症、⑤その他・分類不能については、各診断登録基準を参考に分類する。(資料 1-4)



急性(亜急性)脳炎・脳症である。



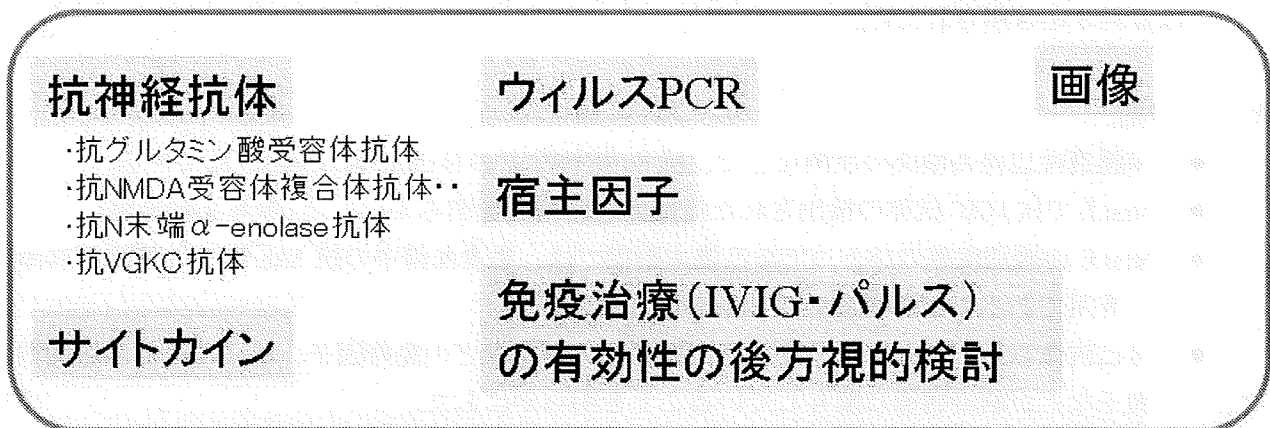
\*①-③から総合的に辺縁系脳炎が疑われる

この基準に該当し、登録可能な症例では、亜群の診断を臨床的に行い、当研究班に連絡をする。連絡先は主任研究者(資料5)のメールアドレス(takahashi-ped@umin.ac.jp)とする。当研究班の多施設共同研究の説明同意書を入手し、同意が得られた症例について、記載に従い必要な検体を臨床情報とともに送付する。

#### 4. 自己免疫関係の検査

### 亜群の診断登録

①ウイルス直接侵襲性(1次性)脳炎・脳症、②傍感染性脳炎・脳症、③傍腫瘍性脳炎・脳症、④全身性膠原病合併脳炎・脳症、⑤その他・分類不能



### 辺縁系脳炎診断基準 辺縁系脳炎早期治療マニュアル

当研究班で可能な検査：

- 血清・髄液中の抗GluRε2抗体・抗GluRδ2抗体(保険適応)を全例で測定する。
- 明らかな辺縁系脳炎症例では、抗VGKC抗体、抗NMDA受容体複合体抗体(Dalmau抗体)、抗NAE抗体など種々の自己抗体も、当研究班で必要と判断された症例で測定する。
- サイトカイン測定、ウイルスゲノム因子解析、宿主因子の検討、血液脳関門などに関する分子病態研究も、当研究班で必要と判断された症例で行う。

## 5. これまでの集積症例研究からの知見

### A) 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症 (NHALE) の発病初期の発作症状 (seizure symptom) (資料 6)

小児の 39.1%、成人の 27.5% の初発神経症状が急性症候性発作 (acute symptomatic seizure) である。また、脳炎であっても、かなりの症例がてんかんと同じ無熱発作 (afebrile seizure) で発病することを忘れてはならない。発作症状は 14 例とも部分発作と推定され、解析できた 13 例のうち 9 例がけいれん性の症状を伴っており、けいれんの要素が多い。詳細は資料 6 を参照されたい。

### B) MRI 拡散強調画像による診断スキーム (岩手医科大学佐々木真理先生監修) (資料 7)

NHALE の MRI 拡散強調画像 (DWI) の特徴は、両側あるいは片側の内側側頭葉 (海馬など) に淡い ADC の低下を示す DWI 高信号病変が出現することが特徴である。詳しくは資料 7 を参照されたい。

### C) 抗 GluR $\epsilon$ 2 抗体 (資料 8)

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症 (NHALE) では、急性期に GluR $\epsilon$ 2 分子の N 末 (細胞外ドメイン) をエピトープとする抗 GluR $\epsilon$ 2 抗体などが血清・髄液中で高率に検出される。この抗体の生物学的影響メカニズムは不明であるが、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メカニズムを考えている。詳しくは資料 8 を参照されたい。

### D) 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症 (NHALE) の予後 (資料 9)

成人の非傍腫瘍性 NHALE の予後は比較的良好とされているが、約 30% の症例にてんかん発作、精神症状、知的障害、運動障害が残り、60% の症例に記憶障害が残る。詳しくは資料 9 を参照されたい。

### E) その他

- 傍腫瘍性辺縁系脳炎の症例などで、抗 Hu 抗体などの自己抗体が検出されている。
- NHALE で抗 VGKC 抗体の検出された症例の臨床特徴を明らかにした (参考文献参照)。
- NHALE の鑑別疾患のひとつである橋本脳症では、患者血清中の抗 NAE 抗体の測定が診断に有用であることを明らかにした (参考文献参照)。
- 自己抗体以外でも、サイトカイン・調節性 T 細胞などの免疫因子、さらには血液脳関門因子などが脳炎病態に関与していることを明らかにした。
- 脳病理組織解析では、免疫の関与するミクログリアの浸潤を明らかにした。
- 抗 GluR $\epsilon$ 2 抗体陽性例で、ステロイド有効の症例が報告されている。

## 6. 参考文献

### <非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症 (NHALE) を含む脳炎関連>

1. Wada-Isoe K et al., Epidemiological study of acute encephalitis in Tottori Prefecture, Japan. *Eur J Neurol.* 2008; 15(10): 1075-9. (疫学研究)
2. 高橋幸利、山崎悦子、長尾雅悦、小出信雄、宇留野勝久、遠山潤、岡田久、渡辺宏雄、樋口嘉久、高田裕、夫敬憲、馬場啓至、村木幸太郎、田中滋己、湯浅龍彦、須貝研司、急性脳炎の後遺症に関する調査、-ADL・てんかん発作・知的障害・精神障害・記憶障害・運動障害-、*Neuroinfection*, 2009 ; 13 : in press. (脳炎予後)
3. 高橋幸利、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*, 2008; 48:

### <NHAE と抗 GluR $\epsilon$ 2 抗体>

1. Y. Takahashi, et al. Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. *Neurology* 2003; 61(7): 891-896. (測定方法など)
2. 根本英明、他、自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎 (autoantibody-mediated acute reversible limbic encephalitis (AMED-ARLE))、*NEUROINFECTION*, 2005; 10: 44-46.
3. Y. Takahashi, Infections as causative factors of epilepsy, *Future Neurology*, 2006; 1, No. 3, : 291-302. (脳炎症例での抗GluR $\epsilon$ 2抗体)
4. 高橋幸利、抗グルタミン酸受容体  $\epsilon$ 2 抗体と辺縁系脳炎、*Neuroinfection*, 2007: 12: 39-44.
5. Kimura A, et al., Autoantibodies against glutamate receptor  $\epsilon$ 2 subunit detected in a subgroup of patients with reversible autoimmune limbic encephalitis, *Eur Neurol*. 2007; 58(3):152-158.
6. 高橋幸利、他、抗グルタミン酸受容体抗体と急性脳炎・脳症、*医学の歩み*, 2007; 223 (4) : 271-275.
7. 高橋幸利、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*, 2008; 48: 163-172.

### <抗VGKC抗体総説>

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

### <抗NAE抗体総説>

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

### <傍腫瘍症候群と辺縁系脳炎>

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

### <症例報告>

1. 林 祐一、他、抗グルタミン酸受容体  $\delta$ 2、 $\epsilon$ 2 抗体を認めた非ヘルペス性辺縁系脳炎の 1 例、*臨床神経学* 2005; 45(9) : 657-662. (ステロイドパルス有効例)
2. H Ito, et al., A case of acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures, presenting autoantibody to glutamate receptor Glu $\epsilon$ 2, *Brain & Development*, 2005; 27: 531-534. (ステロイドパルス有効例)
3. Y Mochizuki, et al., Acute limbic encephalitis: a new entity?, *Neuroscience Letters*, 2006 ; 394 : 5-8. (剖検例)
4. 石田 博、他、前障と海馬に病変を認めた非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の 1 小児例、*脳と発達*, 2006 ; 38 : 443-447.
5. M Miyazaki, et al., Encephalitis of unknown etiology with anti-GluR $\epsilon$ 2 autoantibody, showing divergent neuroradiologic and clinical findings, *Eur Neurol* 2007; 57: 111-113.
6. A Yoshino, et al., Limbic encephalitis with autoantibodies against the glutamate receptor epsilon 2 mimicking temporal lobe epilepsy, *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 2007; 61: 335.
7. Y Saito, et al., Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures: case reports of this unusual post-encephalitic epilepsy, *Brain & Development*, 2007 : 29 : 147-156.
8. 永井勅久、他、長期の人工呼吸管理後軽快した重症非ヘルペス性辺縁系脳炎の 1 例、*神経内科* 2008; 68 : 282-286.

# 資料 1. ウィルス性辺縁系脳炎の診断登録基準

## <概念>

辺縁系脳炎登録基準に合致する症例であって、発症にウィルス直接感染の関与が証明されたものをウィルス性辺縁系脳炎とする。

## <範囲>

単純ヘルペスウィルスの中枢神経感染が証明されたものを単純ヘルペス性辺縁系脳炎、単純ヘルペスウィルス感染が証明されず、その他のウィルスの中枢神経感染が証明されたものを非単純ヘルペス性ウィルス性辺縁系脳炎とする。

## <診断>

### A) 単純ヘルペス性辺縁系脳炎の特徴

#### 1. 臨床

初発神経症状では「精神症状」>「意識障害」>「痙攣」が多い。

発熱・髄膜刺激症状・せん妄を含む意識障害・痙攣発作・幻覚・記憶障害などが中核症状である。

#### 2. 検査

髄液ではリンパ球優位の細胞増加・蛋白増加・PCR法による抗原同定、血清髄液でのCF・EIA法による抗体価上昇が見られる。

#### 3. 生物学的特徴

- 髄液中に単純ヘルペスウィルス DNA が検出される。
- 髄液中に単純ヘルペスウィルス抗原が検出される。
- 髄液中に単純ヘルペスウィルス抗体価の著明な上昇（血清／髄液<20）を認める。
- 経時的に採取した血清・髄液で単純ヘルペスウィルス抗体の4倍以上の増加を認める。

### B) 非単純ヘルペス性ウィルス性辺縁系脳炎

#### 1. 臨床

- VZV: HIV感染者等で脳炎を起こす、髄液PCR陽性は60%以下
- CMV: HIV感染者等の免疫能低下症例で脳炎を起こす、髄液PCR陽性は95%超。
- HHV-6: 突発性発疹症の原因ウィルスで、成人に潜伏感染。
- エンテロウィルス: 広汎性脳病変あるいは限局性脳病変。

#### 2. 生物学的特徴

髄液中に単純ヘルペスウィルス1・2以外のウィルス遺伝子が検出された場合、あるいはウィルスが分離された場合を非ヘルペス性ウィルス性辺縁系脳炎とする。

## <必要な検査>

### A) PCR法実施施設

ヘルペスウィルス科の検出は、藤田保健衛生大学小児科（吉川哲史）において、エンテロウィルス属、パラミクソウィルス科、アデノウィルス属の検出は、福島県立医科大学小児科（細矢光亮）において行う。

### B) 髄液検体の保存と輸送

ウィルス検出用の髄液検体(0.5ml 必要)は、-80℃の超低温槽に保存し、凍結融解を繰り返さない。出来る限り発症早期の検体を、0.5ml 程度保存しておくことが望ましい。同時に採取した血清検体があれば、同様に保存する。

輸送には、厚手の発泡スチロールの箱に大量のドライアイスを入れて蓋をシールして、凍結のまま主任研究者のもとに送付する。

### C) 結果報告

現在のところ、リアルタイムに結果を報告することは困難である。

従って、単純ヘルペスウィルスの診断については、従来通り各施設にて対応する。その他のウィルスについては、各年度末までにすべての結果を報告する。

## 資料 2. 傍感染性辺縁系脳炎・脳症の診断登録基準

### <概念>

亜群のうち①③④などの既知の疾患カテゴリーに入らない疾患であって、MR 画像所見、あるいは、臨床症状から辺縁系脳炎が疑われる。

### <範囲>

- A) 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎（楠原・庄司：NHALE）、自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎（根本・湯浅：AMED-ARLE）、若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎（亀井：AJFNHE）の一部を含む。
- B) 髄液のウイルス培養陽性・PCR 陽性にてウイルスの直接 CNS への侵襲が証明された症例・傍腫瘍性機転がある場合は除く。
- C) 血清抗体価の有意な上昇や、臨床的に（既知の）典型的な感染症の先行があり、この（ウイルス）感染症に随伴または引き続いて起こった脳炎も含まれる。

### <特徴>

- A) 臨床の特徴
  - 1. 比較的若年（女性>男性）を冒す（但し、年齢基準は設けない）。
  - 2. 感冒様症状などの前駆症状が見られることが多い。
  - 3. 急性・亜急性に発症する脳炎、脳症である。
  - 4. 辺縁系症状（フローチャートの辺縁系障害を示唆する臨床症状・所見を参照）を有する。
- C) 検査の特徴
  - 1. 髄液の軽度の異常（細胞数と髄液蛋白軽度上昇）
  - 2. MRI の異常（辺縁系に異常所見を認めることがある）
- D) 生物学的な特徴
  - 抗 GluRe2 抗体が証明されることがある。

### <必要な検査>

- A) 血清・髄液中のグルタミン酸受容体（GluRe2・GluRδ2）に対する自己抗体の測定（血清・髄液各 2 ml）。
- B) 血液・髄液中のサイトカインなどを測定。
- C) 抗 VGKC 抗体（血清 1ml）
- D) 抗 NMDA 受容体複合体抗体（Dalmau 抗体）（髄液 500 μ l）

### 資料 3. 傍腫瘍性辺縁系脳炎・脳症の診断登録基準

#### <概念>

担癌患者に生じる急性・亜急性脳炎・脳症であるが、神経症状発症時には悪性腫瘍が見つからない場合も多い。

#### <範囲>

担癌者において、腫瘍の直接浸潤・治療の副作用・栄養障害・感染などの明らかな原因がなく、免疫学的機序で精神症状・痙攣・意識障害などを呈するもので、肺小細胞癌・精巣癌などに伴うことが多い。

#### <診断>

##### A) 臨床の特徴

本症の症状は基本的には辺縁系病変による共通の症状（けいれん、記憶力低下、混迷、性格変化、幻覚、うつ状態など）であるが、症状の完成に至るまでの期間が数日から12週程度と亜急性進行性の経過をたどること、辺縁系以外の病変に由来する多彩な症候を合併する可能性が高いこと、などの特徴を有する。

1. 壮年期の男女（男性は testicular cancer に伴い若年発症がある）
2. 数日から12週程度の経過で症状が急性～亜急性に進行する
3. 大脳辺縁系の症候（けいれん、意識障害、精神症状など）を主軸とし、小脳失調・四肢感覚障害・筋力低下など他の症候を合併することがある
4. 過去5年以内に悪性腫瘍の既往・存在がある（現在検出できないが今後5年以内に出現する可能性があるため、腫瘍がない場合も排除できない）
5. 悪性腫瘍の治療に関連した神経症状の改善あるいは進行停止がある

##### B) 検査の特徴

1. 髄液に炎症性変化を認める
2. MRI で辺縁系などの異常を認めることが多い（一過性の場合もある）。

##### C) 抗体の証明

1. 本症に特異的な抗体（Yo/Hu/Ri/Ma-2/CRMP-5/VGKC/amphiphysin）を検出する
2. 本症で出現したと報告された、上記以外の抗体に一致する特徴を有する抗体を検出する

#### <必要な検査>

- A) 抗 Yo抗体
- B) 抗 Hu抗体
- C) 抗 Ri 抗体
- D) 抗 CV2(CRMP-5)抗体
- E) 抗 Ma-2抗体
- F) 抗 amphiphysin抗体
- G) 抗NMDA受容体複合体抗体(Dalmau抗体) (髄液500  $\mu$  l)
- H) 血清・髄液中のグルタミン酸受容体 (GluR $\epsilon$ 2・GluR $\delta$ 2) に対する自己抗体の測定 (血清・髄液各 2 ml)。

現在 A)-F) は当研究班では測定できません。

## 資料 4. その他・分類不能の特徴を有する症例の診断登録基準

### <概念>

急性～亜急性に脳炎症状を呈し、臨床的あるいは神経画像的に辺縁系脳炎と考えられる症例であるが、①ウイルス直接感染、②傍感染性の免疫学的機序、③傍腫瘍性の機序、④膠原病合併による機序が否定される症例、あるいは登録の時点では分類ができていない症例。

### <範囲>

重症薬疹のひとつである Hypersensitivity syndrome に伴う辺縁系脳炎、骨髄移植合併辺縁系脳炎などが挙げられる。

## 資料 5. 連絡先

急性脳炎・脳症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 (H20-こころ-一般-021)

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

### 班員名簿

研究分担者	所属研究機関
高橋 幸利	独立行政法人国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター
湯浅 龍彦	医療法人社団木下会鎌ヶ谷総合病院千葉神経難病医療センター
庄司 紘史	国際医療福祉大学福岡リハビリテーション学部
岡本 幸市	群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学
熊本 俊秀	大分大学医学部脳神経機能統御講座（内科学第三）
栗山 勝	福井大学第二内科（神経内科）
森島 恒雄	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科、小児科学
田中 恵子	金沢医科大学脳脊髄神経治療学（神経内科学）
犬塚 貴	岐阜大学医学系研究科神経統御学講座 神経内科・老年学分野
中島 健二	鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設脳神経内科部門・神経内科
森 寿	富山大学大学院医学薬学研究部、分子神経科学
渡邊 修	鹿児島大学医学部・歯学部附属病院 脳神経センター 神経内科
市山 高志	山口大学医学部附属病院小児科
吉川 哲史	藤田保健衛生大学・小児科



## 資料 6. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症の発作症状 (Seizure symptom)

-20090620-

### A. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症 (NHALE) の発作 (Seizure)

急性脳炎症例に見られる発作 (Seizure) には、初期に見られる急性症候性発作 (Acute symptomatic seizure) と、通常回復期から見られるてんかん発作 (Epileptic seizure) がある。

### B. NHALE の急性症候性発作合併頻度

我々の NHALE 61 例 (小児 14 例、成人 47 例) の検討では、小児の 35.7%、成人の 19.1% の初発神経症状が急性症候性発作である。脳炎の発病からさらに急性期全体で見るとは、小児の 50.0%、成人の 73.8% に急性症候性発作が観察され、急性症候性発作重積 (けいれん重積) は小児 35.7%、成人 56.1% に出現する (図 1)。

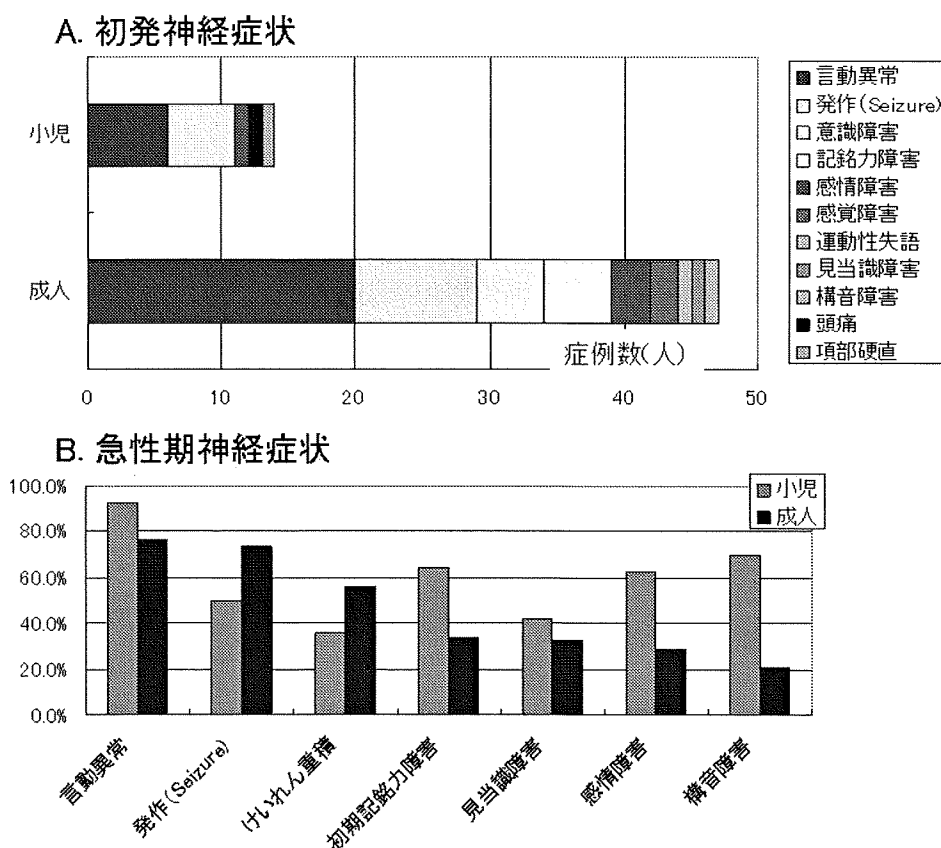


図 1. NHALE の初発神経症状 (A) と急性期に見られる神経症状 (B)

### C. NHALE の初発神経症状としての急性症候性発作の症状

急性症候性発作で発病した 14 例中 5 例は小児、9 例は成人で、8 例は無熱性発作、5 例は有熱発作 (1 例は不明) であった。よって脳炎であっても、かなりの症例がてんかんと同じ無熱発作 (Afebrile seizure) で発病することを忘れてはならない (図 2)。

発作症状は 14 例とも部分発作と推定され、解析できた 13 例のうち 9 例がけいれん性の症状を伴っており、けいれんの要素が多い。しかし、有熱発作の 5 例中 1 例、無熱発作の 8 例中 3 例が痙攣兆候を伴わない複雑部分発作で、脳炎でありながら、てんかん発作をイメージさせる「痙攣

を示さない複雑部分発作」で初発する症例がかなり存在することが分かる。

## A. 初発神経症状と発熱

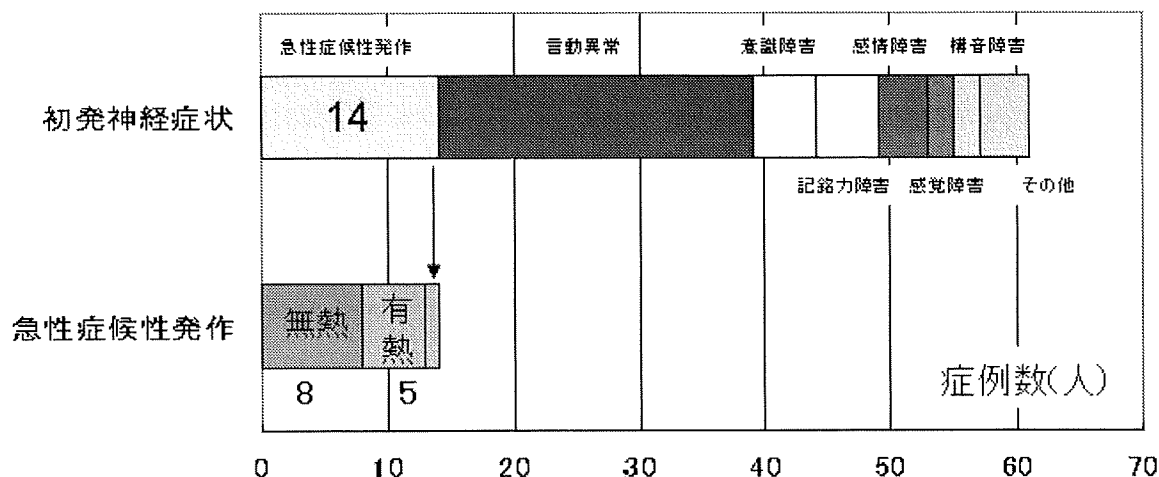


図 2. NHALE の初発神経症状としての急性症候性発作の特徴

## D. NHALE の発病から急性期にかけて見られた急性症候性発作の特徴

NHALE では 61 例中 38 例が発病から急性期にかけて急性症候性発作を経験し、平均的には脳炎発病後 2-3 日で発作が出現するが、30 歳代は発病から 10 日くらいとかなり日数が経ってから発作が出現する傾向にある。

発作症状は、単純部分発作(1 例)、痙攣兆候を伴わない複雑部分発作(8 例)、痙攣兆候を伴う複雑部分発作(13 例)、2 次性全般化強直間代発作(9 例)、重積(11 例)、その他(3 例)である。痙攣兆候を伴わない複雑部分発作には、意識レベルの低下のみの発作や、眼球の共同偏視を示すものなどが含まれる。痙攣兆候を伴う複雑部分発作には、一側顔面の痙攣などを示した症例が含まれる。発作で発病した 14 例中 8 例、発作以外で発病した 24 例中 21 例が、その後痙攣性の発作を呈しており、急性症候性発作以外の発病であってもその後の経過ではむしろ痙攣性の発作が出現しやすいことが分かる。

参考：

1. 高橋幸利、山崎悦子、脳炎に伴うけいれん、編集：兼本浩祐、山内俊雄、精神科リュミエール、印刷中。

## 資料7. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症 (NHALE) のMRI拡散強調画像 (DWI)

-20090816- (岩手医科大学佐々木真理先生監修)

### A. ディスプレーでの標準化表示・評価法

1. 装置コンソールやDICOM画像表示端末上で、 $b_0$  (ビーゼロ) 画像 (DWIと同時に取得されるEPI T2強調画像) における正常脳実質 (視床など) のIntensityを測定し、 $SI_{b_0}$ とする。
2. DWI画像ディスプレイのウィンドー幅を $SI_{b_0}$ とし、ウィンドーレベルを $0.5 \times SI_{b_0}$ とする。
3. 小児ではADCが大きいので、ウィンドーレベルは $0.6 \times SI_{b_0}$ 程度とする。

#### 注意点

- 施設や操作者 (技師・医師) によりウィンドー幅やレベルが異なるため、誤った判断になる可能性があるため、標準化した方法でDWI画像を表示・判定する。
- 低磁場機器のDWI画像は評価しないほうが良い。1.5T以上の機器で判断する。
- DWIは正常者でも高信号となる部位があり、側頭葉内側部、前頭葉内側部、島は高信号に出やすい。
- DWI高信号病変であっても、SPECTなどで血流増加した部位は、けいれん重積等を反映した病変である可能性がある。

### B. NHALEのMRI拡散強調画像 (DWI) の特徴

1. 両側あるいは片側の内側側頭葉 (海馬など) に淡いADCの低下を示すDWI高信号病変が出現することが特徴である (図1-4、7)。
2. 特徴的病変が出現しない症例が多く、我々の典型的臨床症状を示したNHALE14例の内2例 (14.3%) に典型的な側頭葉内側部のDWI高信号病変出現が確認された (表1)。
3. 典型的DWI所見が出たのは、0~1病日と早期であった。所見出現時期については今後症例を増やして検討する必要がある (表1)。
4. 一過性脳梁膨大部所見が典型的臨床症状のNHALE 14例中2例 (14.3%) に見られた (表1)。

#### 注意点

- 新皮質のDWI高信号病変: NHALEを疑われた症例の中に、新皮質のDWI高信号病変が見られた症例が3例あったが、2例はNHALEではない症例で発作重積型の脳炎症例 (図5)、認知症あるいはposterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) と思われる症例であった。1例は臨床症状がNHALEではあるが、微小血栓症の合併によるDWI高信号病変と推定された。新皮質のDWI高信号病変はNHALEの特異的所見ではないと思われる。
- 側頭葉内側部のDWI高信号病変: 再発性脳炎に見られた側頭葉内側部のDWI高信号病変 (図6) はNHALEのものに似るが、NHALEとは異なりADCの低下がなく、ADCの低下の確認が重要である。

#### 画像標準化検討の参考:

- 厚生労働省平成17年度循環器病研究委託費17公-3急性期脳梗塞におけるCT, MRI検査の標準化に関する研究班、<http://asist.umin.jp/>
- Sasaki M, Ida M, Yamada K, Watanabe Y, Matsui M. Standardizing Display Conditions of Diffusion-weighted Images Using Concurrent  $b_0$  Images: A Multi-vendor Multi-institutional Study. Magn Reson Med Sci 2007; 6: 133-137.

表 1. 検討 17 症例の DWI 所見のまとめ (NHALE またはその辺縁群の脳炎を疑われて DICOM 画像を供与された 17 例を検討)

症例番号	抗 GluRe2 抗体	タイプ	性	発病 (歳)	臨床特徴	発病因子	初発神経症状	画像病変出現病日	画像変化	ADC	備考
1	A+	TTT	男	58.0	ALE	発熱	歩行障害	7	左右側頭葉内側部わずかに高信号 (図 1)	低下 (図 2)	
2	A2+	TTT	女	36.0	ALE	発熱	異常言動	1	左海馬に一致した高信号 (図 3)	低下 (図 4)	
3	A+	AA	男	78.0	発作重積型	頭痛	視覚性要素のてんかん発作	1	右後頭葉から頭頂葉に浮腫状病変；てんかん重積による病変 (図 5)	低下 (図 5)	てんかん重積による血流増加変化は DWI でも FLAIR でも高信号となるので、DWI と FLAIR では区別がつかない
4	A-	ATA	男	77.0	再発性脳炎	なし	意識障害	1	左側頭葉内側部から側頭極にかけて高信号病変 (図 6)	正常 (図 6)	ADC 正常で、拡散低下のない症例
5	A2+	TA	男	66.0	ALE	発熱	異常言動	5	右側頭葉・後頭葉の皮質・皮質下に高信号あり		DWI は微小血栓による病変の可能性、ALE だが海馬病変がない症例
6	A-	TA	男	75.0	認知症	白内障手術	認知症症状	7	両側前頭葉内側に高信号域、海馬正常	低下	PRES と思われる症例
7	A+	TN	男	38.0	ALE	発熱	異常言動	10	脳梁膨大部腫張と高信号、海馬は正常	低下	一過性脳梁膨大部所見の症例
8	A2+	TN	女	18.0	ALE	卵巣奇形腫	異常言動	11	脳梁膨大部病変		一過性脳梁膨大部所見の症例
9		TN	男	25.0	ALE	頭痛	異常言動	29	異常所見なし		偽陽性とされた症例
10	A+	TN	女	64.0	ALE	なし	物忘れ	-	2 病日 異常所見なし		
11	A2+	TN	女	36.0	ALE	発熱	異常言動	-	10 病日 異常所見なし		
12	A+	TN	女	18.0	ALE	発熱	異常言動	-	急性期・回復期 異常所見なし		
13	A2+	TN	男	32.0	ALE	発熱	異常言動	-	6 病日 異常所見なし		
14	A+	TN	女	45.0	ALE	なし	異常言動	-	27 病日 異常所見なし		
15	A+	TN	女	21.0	ALE	発熱	異常言動	-	0 病日 異常所見なし		
16	A2+	TN	男	29.0	ALE	頭痛	異常言動	-	6 病日 異常所見なし		
17	A+	TN	男	12.0	ALE	喘息ステロイド治療	異常言動	-	3 病日 異常所見なし		

抗 GluRe2 抗体：A2+、髄液・血清とも陽性；A+、髄液のみ陽性；A-、血清のみ陽性。タイプ：TTT、臨床症状典型的+DWI 典型的+ADC 典型的；AA、臨床症状非典型的+DWI 非典型的；ATA、臨床症状非典型的+DWI 典型的+ADC 非典型的；TA、臨床症状典型的+DWI 非典型的；TN、臨床症状典型的+DWI 正常範囲。ALE, acute limbic encephalitis. Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES.