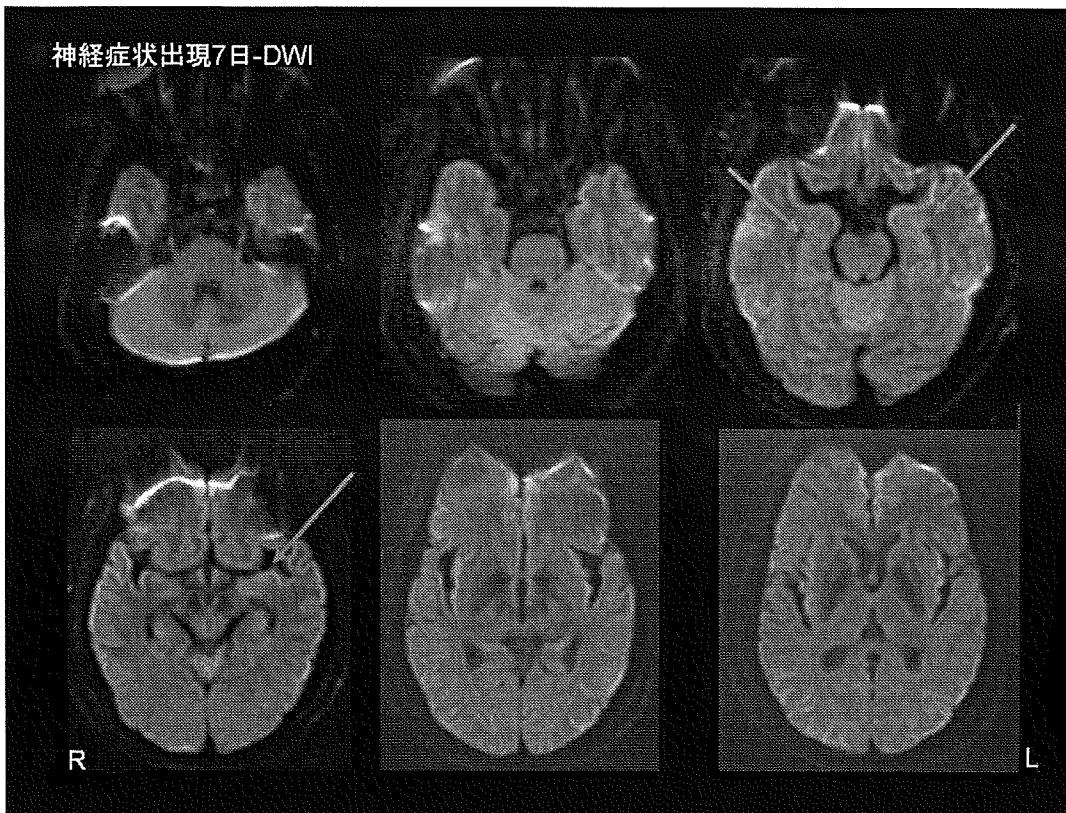
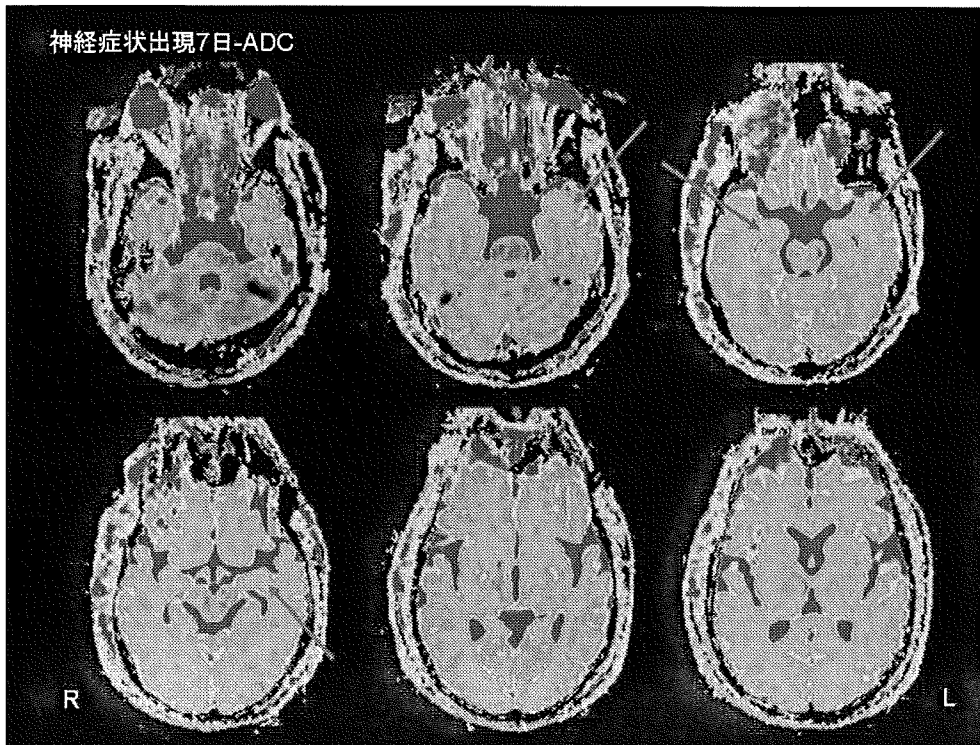


# 症例 1 : 典型的 NHALE

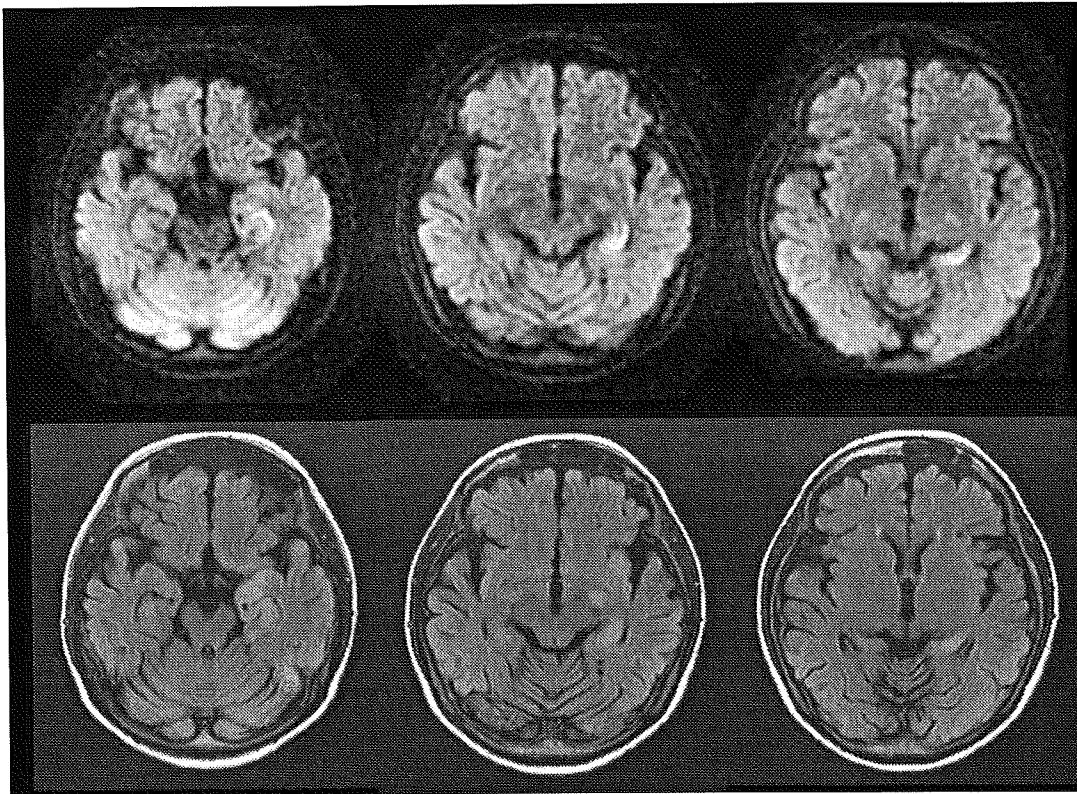


右 左  
図 1. 症例 1 の DWI 画像. 左右側頭葉内側部にわずかに高信号病変を認める. 小脳失調があり、小脳虫部なども高信号になっている。

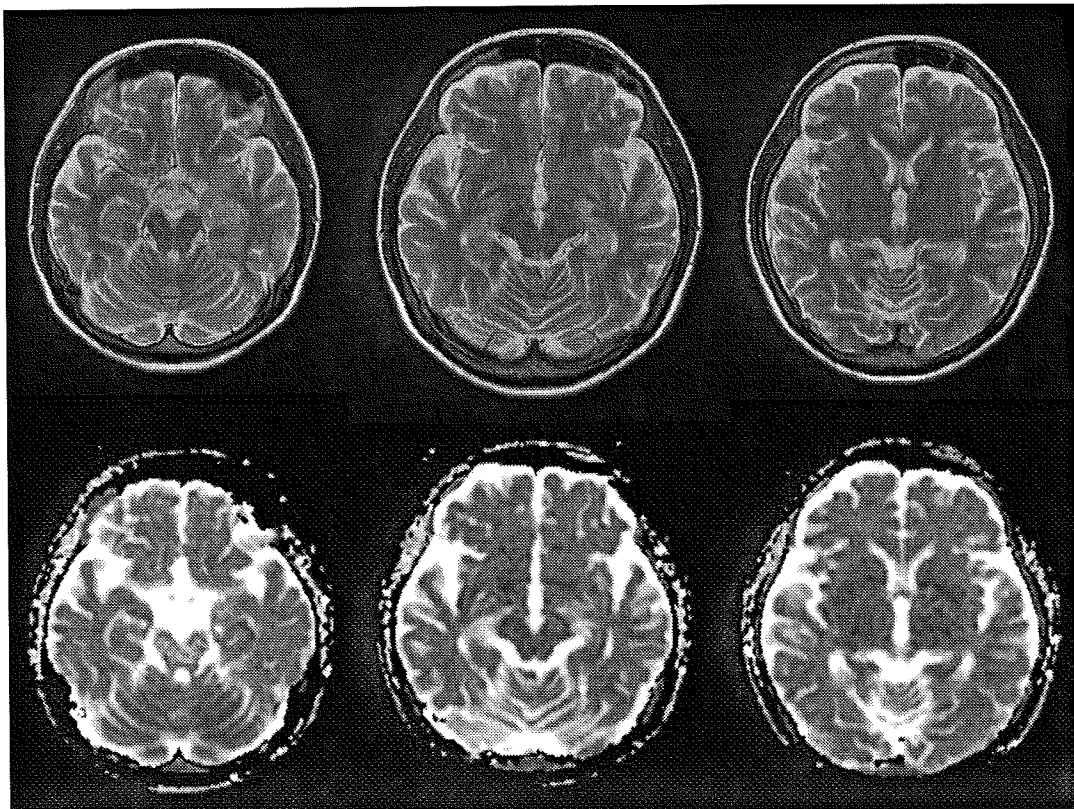


右 左  
図 2. 症例 1 の ADC マップ. DWI でみられたわずかな高信号病変は、ADC が低下している。

## 症例 2 : 典型的 NHALE

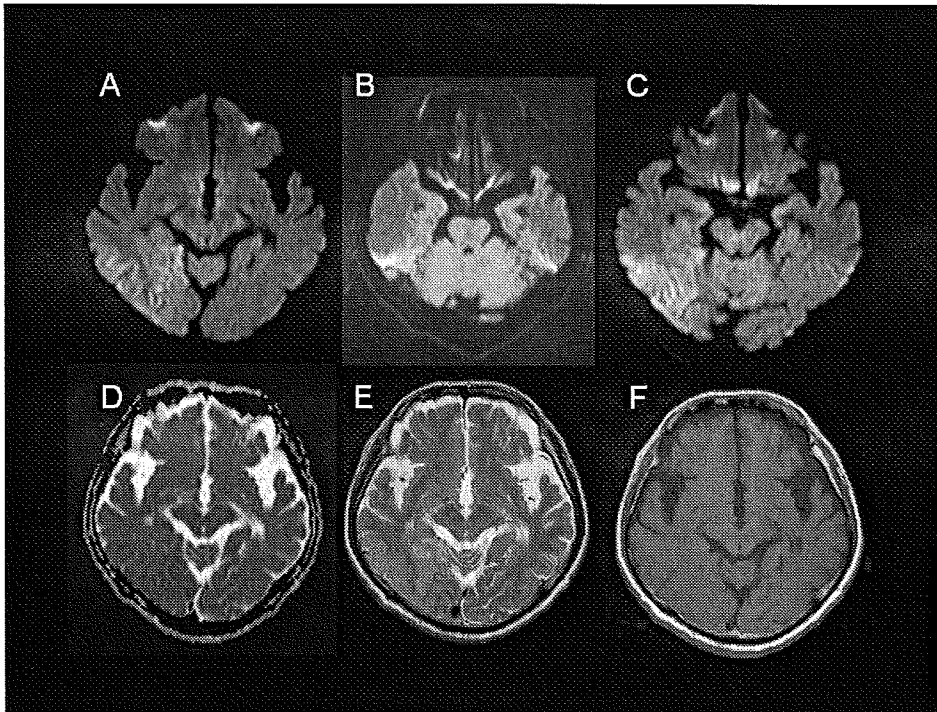


右 左  
図 3. 症例 2 の DWI 画像 (上段) FLAIR 画像 (下段). 左海馬に高信号病変を認める.



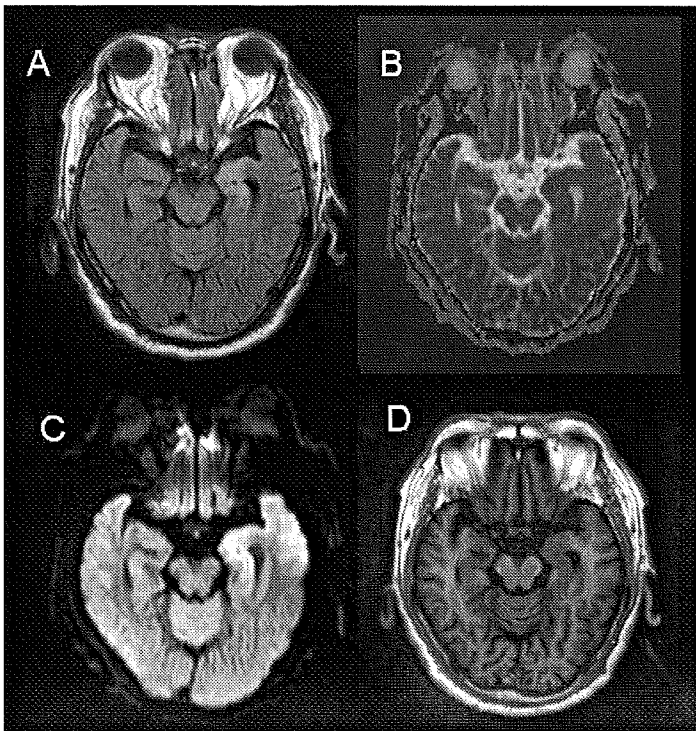
右 左  
図 4. 症例 2 の T2 強調画像 (上段) ADC マップ (下段). 左海馬に T2 高信号病変、ADC の低下を認める.

### 症例 3 : 発作重積発病の脳炎症例



右 左  
図 5. 症例 3 の MRI. A-C, DWI 画像 ; D, ADC マップ ; E, T2 強調画像 ; F, T1 強調画像.  
右後頭葉皮質などに DWI 高信号病変があり、その部位の ADC の軽度低下、T2 高信号が見られるが、海馬には DWI 高信号病変は認めない。

### 症例 4 : 再発性脳炎



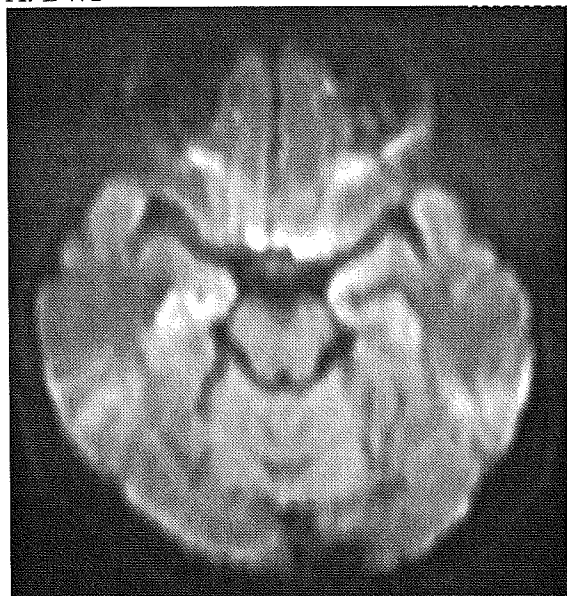
右 左  
図 6. 症例 4 の MRI. A, FLAIR 画像、B, ADC マップ ; C, DWI 画像 ; D, T1 強調画像.  
左海馬に DWI 高信号病変を認めるが、ADC の低下はない。

## 症例 18 : 軽症 NHALE

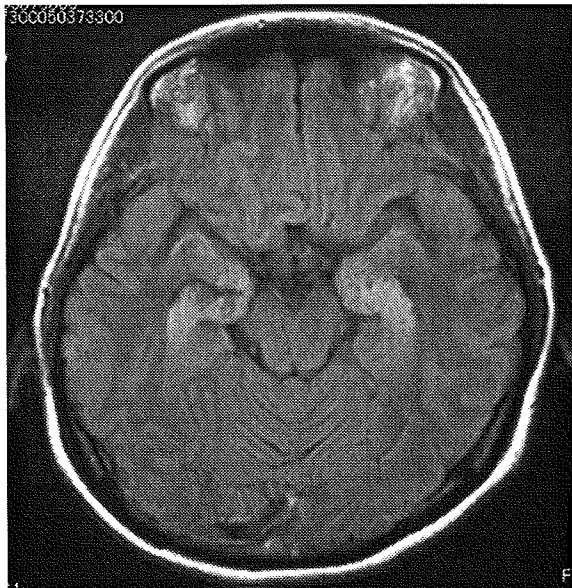
(DICOM 画像は供与されていない)

感冒症状後、記憶障害で発病した NHALE (42 歳、女性)、抗 GluR $\epsilon$ 2 抗体は血清で陽性。

A. DWI



B. FLAIR



右

図 7. 症例 18 の MRI. A、DWI 画像、B、FLAIR 画像  
両側海馬に DWI・FLAIR 高信号病変を認める。

## 資料 8. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症の抗 GluR $\epsilon$ 2 抗体

-20090620-

### A. 検討対象：非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症 (NHALE)

急性脳炎・脳症関連 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 (表 1) で神経症状が始まった 15 歳以上の NHALE 91 例について検討した結果を示す。

表 1. 辺縁系症状

#### 1. 精神症状等

行動異常、思考減裂、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

1-4のいずれかの症状を急性期に示した症例

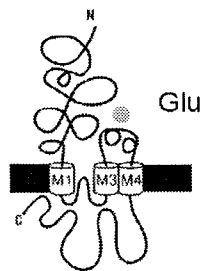
### B. NMDA 型グルタミン酸受容体 (GluR) の構造

NMDA 型 GluR は、必須となる GluR $\zeta$ 1 (NR1) と、GluR $\epsilon$ 1- $\epsilon$ 4 (NR2A-2D) あるいは GluR $\chi$ 1,  $\chi$ 2 (NR3A, 3B) といったサブユニット (図 1-A) が 4 つ会合した 4 量体 (複合体) 構造をとり (図 1-B)、イオンチャネルとして機能しているが、複数のサブユニット会合パターンがあるとされている (図 1-C)。個々のサブユニットは、細胞外にある N 末から 4 つの膜領域を経て、細胞質側に C 末が存在する共通構造をとっている (図 1-A、図 2)。

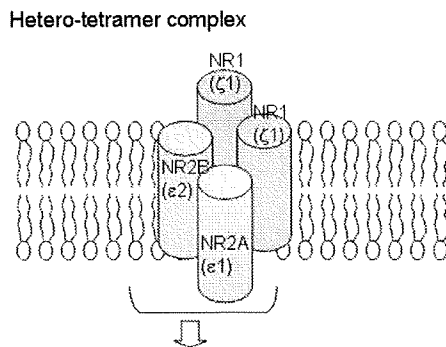
### C. NMDA 型 GluR の分類

イオンチャネル型 GluR には 18 種類のサブユニットがあり、分子多様性が存在し、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。マウスの遺伝子解析からの命名は GluR $\zeta$ 1、GluR $\epsilon$ 1-4 などと呼ばれ、ラットの遺伝子解析からの命名は NR1, NR2A-2D などと呼ばれるが、人、マウス、ラットの遺伝子は相同性が非常に高い (表 2)。

A. サブユニットの構造



B. サブユニットの会合によるチャネル構造



C. サブユニットの会合パターン

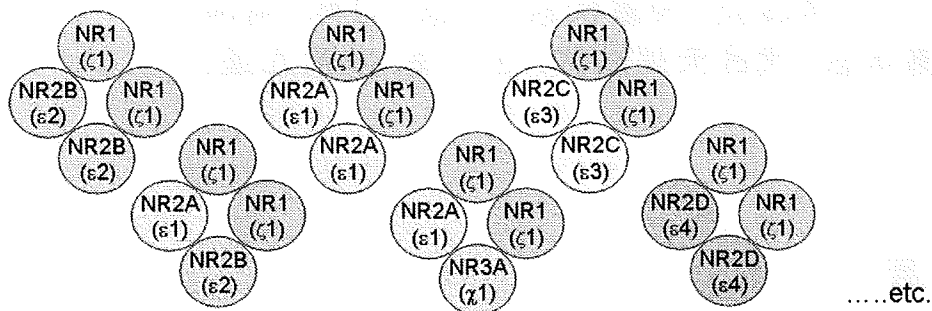


図 1. NMDA 型グルタミン酸受容体 (GluR) の構造-1-

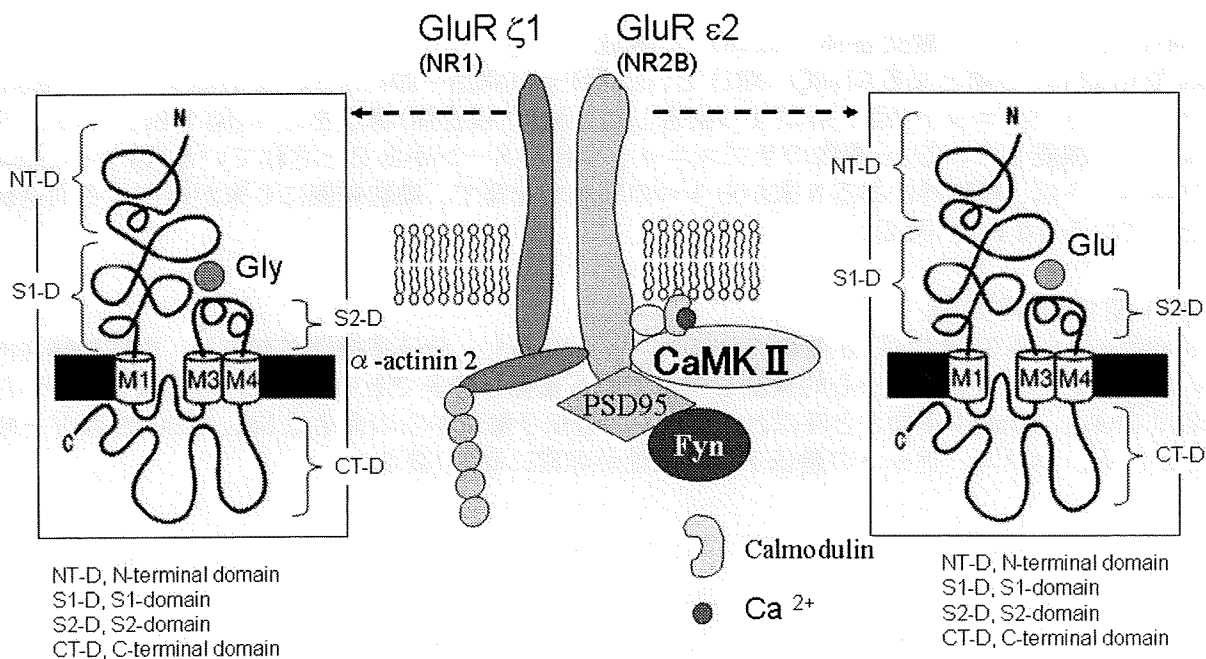


図 2. NMDA 型グルタミン酸受容体 (GluR) の構造-2-

表2. グルタミン酸受容体の多様性

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 $\alpha$	$\alpha 1-\alpha 4$	GluR1-GluR4					
Kainate GluR $\beta$ GluR $\gamma$	$\beta 1-\beta 3$ $\gamma 1, \gamma 2$	GluR5-GluR7 KA1, KA2					
NMDA GluR $\epsilon$	$\epsilon 1$	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
GluR $\zeta$	$\zeta 1$	NR1					びまん性
GluR $\chi$	$\chi 1$	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

D. 抗 GluRe2 抗体の測定

抗 GluRe2 抗体の測定は、NIH3T3 細胞中に遺伝子組み換えにて発現させた GluRe2 (NR2B) の全長蛋白を抗原として行っている (図 3)。抗原を含む NIH3T3 細胞ホモジネートをポリアクリルアミド電気泳動 (PAGE) し、ニトロセルロース膜に転写した。ニトロセルロース膜を髄液などの検体と反応させた後、2次抗体を用いて抗体の有無を判定した (イムノブロット法)。エピトープ解析は、N 末 (NT2)、M3-4 ドメイン、C 末 (CT1) のペプチドを合成し、それらの合成ペプチドを抗原として ELISA 法により測定した。

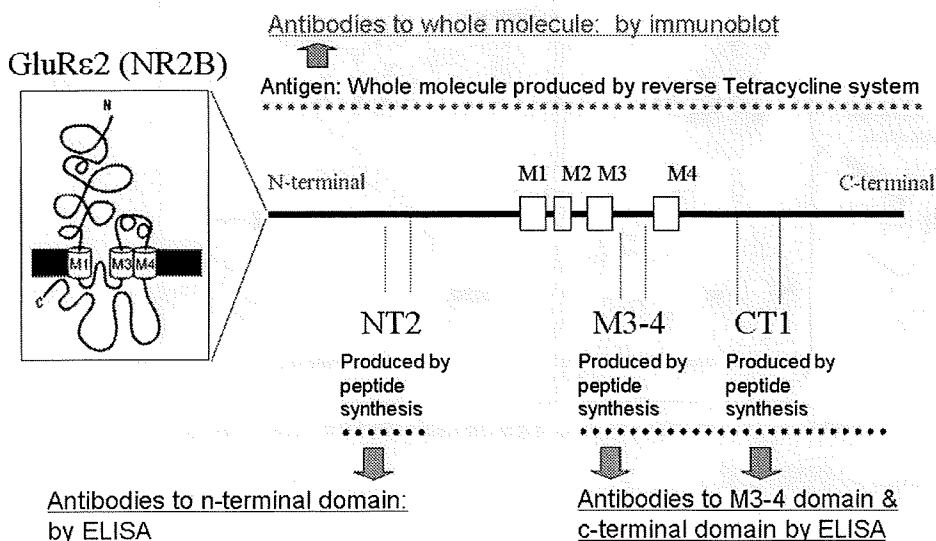


図 3. 抗 GluRe2 抗体の抗原と測定法

### E. NHALE と抗 GluRe2 抗体

血清中抗 GluRe2 抗体 (IgG または IgM) は、急性期から慢性期において NHALE の約 60%に見られ、髄液中抗 GluRe2 抗体は急性期の約 50%、回復期の約 40%、慢性期の約 30%の症例に見られ、陽性率は次第に低下した (図 4-C)。髄液中の抗 GluRe2 抗体は急性期でもかなり早い時期に出現した。

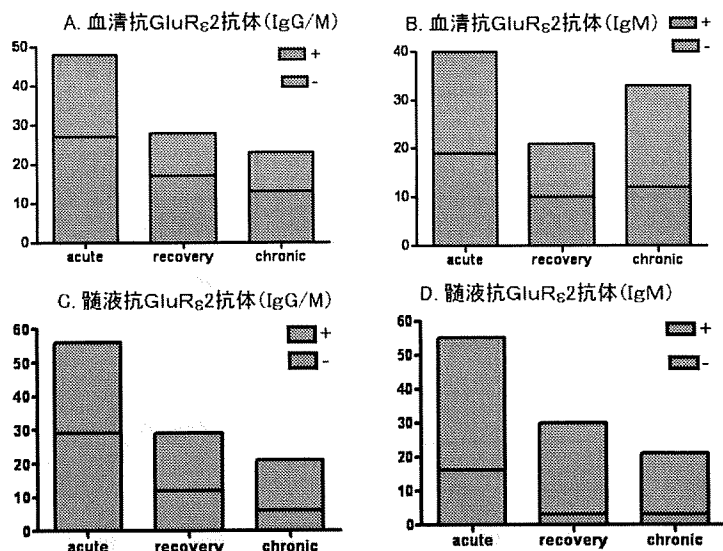
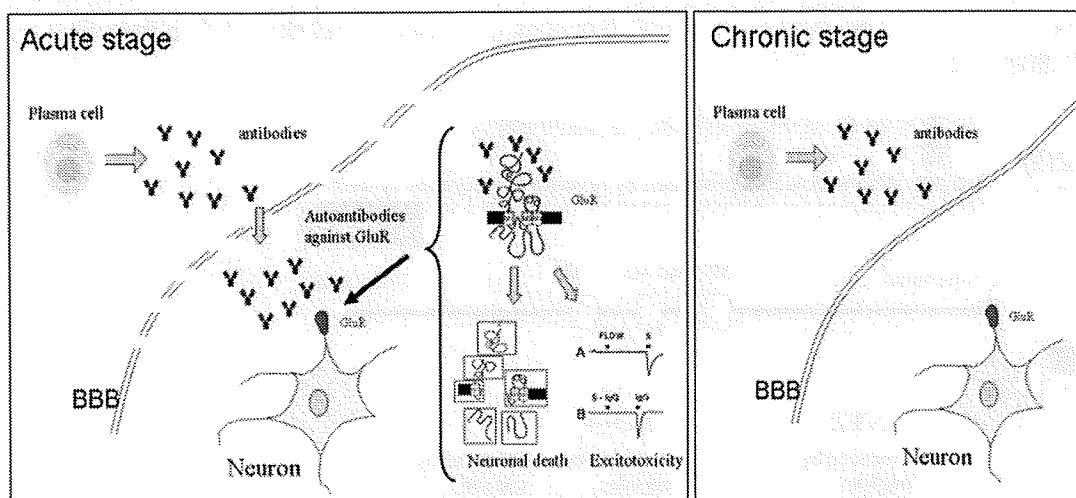


図 4. 全長 GluRe2 分子を抗原とする抗 GluRe2 抗体

### F. まとめと考察

血液中にできた抗 GluRe2 抗体は、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での濃度が低下、症状回復する可能性を考えている (図 5)。

髄液抗 GluRe2 抗体は NHALE の診断マーカーではなく、ラスムッセン症候群などの自己免疫が関与する疾患でも検出され、GluR 自己免疫の関与を示唆する病態マーカーである。



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.

図 5. 抗 GluRe2 抗体と NHALE の病態生理



参考：NMDA 型 GluR に対する抗体の分類

NMDA 型 GluR が 4 つのサブユニットから成る多様性を有する複合体構造のため、抗 NMDA 受容体に対する抗体という場合、多種の抗体が含まれる(図 6)。抗体検出に用いる抗原から分類すると、A. 2 種以上のサブユニットからなる NMDA 受容体複合体を抗原として検出する抗体、B. NMDA 受容体複合体を構成する個々のサブユニットを抗原として検出する抗体に大別される。A は Dalmau らの卵巣奇形腫を伴う傍腫瘍性辺縁系脳炎 (NHALE-OT) で報告された NMDA 受容体複合体を認識する抗体で、日本では“抗 NMDA 受容体抗体”と呼ばれてきた。NMDA 受容体複合体ではなく、NMDA 受容体複合体の各サブユニットを認識する抗体 (B) も NMDA 受容体を認識する抗体であり、GluRε2 (NR2B) 全長蛋白を抗原とする抗 GluRε2 抗体も広義の抗 NMDA 受容体抗体とした。A、B あわせて“広義の抗 NMDA 受容体抗体”と呼び、Dalmau 抗体は抗 NMDA 受容体複合体抗体(狭義の抗 NMDA 受容体抗体)とした。Dalmau らは NMDA 受容体複合体のエピトープを NR1 (N 末側 25-380 アミノ酸) にあると考えているようである。

A) NMDA受容体複合体に対する抗体(狭義の抗NMDA受容体抗体)

- ① [GluRζ1 (NR1)+GluRε1 (NR2A)]を抗原とする抗体
- ② [GluRζ1 (NR1)+GluRε2 (NR2B)]を抗原とする抗体

B) NMDA受容体の各サブユニットに対する抗体

・全長サブユニットを抗原とする抗体

- ③抗 GluRε2 (NR2B) 抗体

・サブユニットの各ドメインを抗原とする抗体

- ④抗 GluRζ1 (NR1)-NT 抗体
- ⑤抗 GluRζ1 (NR1)-CT 抗体
- ⑥抗 GluRε2 (NR2B)-NT2 抗体
- ⑦抗 GluRε2 (NR2B)-M3-4 抗体
- ⑧抗 GluRε2 (NR2B)-CT1 抗体

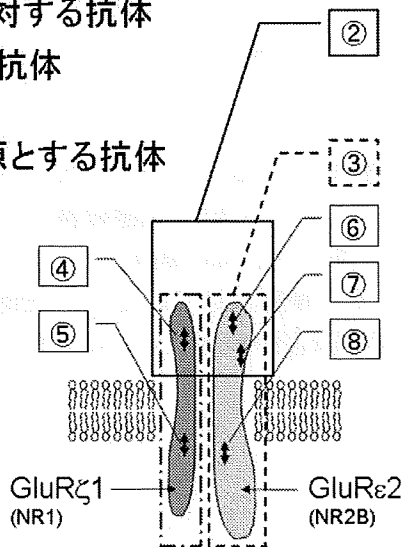


図 6. 抗 NMDA 受容体抗体の分類

参考文献：

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. Dalmau J, et al., Paraneoplastic Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis Associated with Ovarian teratoma, Ann Neurol 2007; 61: 25-36. (NHALE-OT でのDalmauの抗NMDA受容体複合体抗体)
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： 163-172.
4. 高橋幸利、他、急性辺縁系脳炎・脳症とNMDA型グルタミン酸受容体、臨床神経学、2008； 48： 926-929. (NHALE-OT)
5. 高橋幸利、他、3. 抗GluR抗体と脳炎、神経内科、2008； 69： 350-358.
6. 高橋幸利、他、特集II/抗NMDA受容体抗体と脳炎、5. グルタミン酸受容体抗体、神経内科、2009； 70： 87-96.
7. 高橋幸利、他、抗NMDA受容体複合体抗体と抗グルタミン酸受容体ε2抗体、最新医学、印刷中.

## 資料 9. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症の予後 -20090620-

### A. 検討対象：非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症 (NHALE)

抗 GluR 抗体測定目的で臨床情報ならびに血清・髄液などの検体送付を受けた急性脳炎・脳症関連 541 症例から、腫瘍合併例、再発例、慢性例、膠原病合併例、インフルエンザ脳症、単純ヘルペスウイルス PCR 陽性例などを除き、辺縁系症状で神経症状が始まった 15 歳以上の NPNHALE 86 例を対象とした。

### B. 予後の判定方法

ADL 予後は Barthel score (20 点満点) (表 1) で、てんかん発作 (4 点満点)、精神症状 (2 点満点)、知的障害 (5 点満点)、記憶障害 (2 点満点)、運動障害 (3 点満点) の予後は、表に示すそれぞれのスコアで、急性期病院退院時あるいは最終観察時に評価した (表 2)。スコアが満点でない場合を後遺症ありとした。

### C. 後遺症の実態

ADL 障害は 33.3% に、てんかん発作は 36.2% に、精神症状は 26.3% に、知的障害は 39.7% に、運動障害が 31.0% に見られ、これらの後遺障害の頻度は約 30% であった。一方、記憶障害は 63.2% に見られ、他の障害に比べて高頻度であった。(ヘルペス脳炎では 30-40% の症例が社旗復帰できるとされている)

障害の程度をスコアの平均 (平均±SD) (平均/満点%) で評価すると、ADL (20 点満点) = 17.8 ± 4.7 (89%)、てんかん発作 (4 点満点) = 3.4 ± 0.9 (85%)、精神症状 (2 点満点) = 1.7 ± 0.6 (85%)、知的障害 (5 点満点) = 4.1 ± 1.4 (82%)、記憶障害 (2 点満点) = 1.2 ± 0.8 (60%)、運動障害 (3 点満点) = 2.5 ± 0.9 (83%) であった。ADL 障害、てんかん発作、精神症状、知的障害、運動障害の程度は、約 80% 程度のレベルに障害されているが、記憶は約 60% のレベルまで障害されており、成人 NHALE 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。

表1. Barthel indexによる基本的ADL評価

合計20点満点

機能	各スコアと状態							
1.排便	0	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	0	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1回以下)	2	自立(1週間以上にわたり度も失敗がない)		
3.洗顔	0	洗顔、整髪、歯磨き、髭剃りに介護が必要	1	自立(用具の準備してもらってよい)				
4.便器の使用	0	全介助	1	部分介助	2	自立(下着を脱いだり下したりできる、自分で拭ける、下着を上げたり着たりできる)		
5.食事	0	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、バターをぬったり、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	0	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)	3	自立(監視・指示なしに自分でベットから椅子に移れる、またはその逆も可能)
7.歩行	0	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)	3	独歩可(補助具を使用してもよい、監視・指示は不要)
8.更衣	0	全介助	1	介助必要だが、半分以上は自分でできる(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	0	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	0	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)				

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

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(数年にも一回も含まれる)	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 = 34-20)	2	中等度 (IQ/DQ = 49-35)	3	軽度 (IQ/DQ = 69-50)	4	境界 (IQ/DQ = 79-70)	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・はい歩きなど)	2	支えなく歩行できるが走れない	3	運動障害はない				

## II 分担研究報告

鳥取県における辺縁系脳炎・脳症の前向き疫学調査（2009年）

分担研究者 中島 健二

鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座脳神経内科学分野教授

研究要旨

当研究班において、我々は鳥取県における急性辺縁系脳炎・脳症の前向き疫学調査を進めている。今年度は、平成2008年9月から2009年8月までの調査報告を行った。1年間にヘルペス性辺縁系脳炎1例、傍感染性辺縁系脳炎・脳症2例、分類不能の辺縁系脳炎1例の計4例の辺縁系脳炎・脳症症例が登録された。その中で、ステロイド治療が奏功し、自己免疫機序が関連したと考えられる急性辺縁系脳炎の症例を提示した。

症例は69歳男性。X年9月、頭痛、左上肢振戦、歩行困難、10月中旬から異常行動、嫉妬・被害妄想を生じた。12月、頭痛および妄想の増悪を生じ、当科入院。入院時、失見当識、被害妄想、両上肢のミオクローヌスを認めた。MMSEは17点であった。髄液細胞増多、IgG index・髄液IL-6の上昇を認めた。頭部MRIで左前頭葉皮質にDWI高信号を認めた。脳波は徐波を呈した。ステロイドパルス療法にてMMSE22点に改善し、妄想は消失した。1週間後、全身けいれんを生じ、難治性の部分発作が遷延した。再度、ステロイドパルス療法を行い、引き続きプレドニゾロンを投与したところ、けいれんは消失し、認知機能障害や妄想は改善した。本例は髄液細胞増多、髄液IL-6の上昇などから炎症が示唆され、広義に脳炎ととらえてステロイドによる治療を選択した。ステロイド加療が奏効し、自己免疫機序が関連した病態が関連した急性辺縁系脳炎と考えられた。

研究協力者：和田健二<sup>1</sup>、今村恵子<sup>2</sup>、（鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座脳神経内科学分野<sup>1</sup>、鳥取県立厚生病院神経内科<sup>2</sup>）

A. 研究目的

近年、辺縁系脳炎・脳症が注目されているが、本邦における急性脳炎の疫学調査は少なく、特に、辺縁系脳炎・脳症を対象とした疫学調査はない。我々は、2001年から2005年の鳥取県において発症した16歳以上成人例の急性脳炎患者の後ろ向き疫学調査を行い報告した<sup>1)</sup>。さらに辺縁系脳炎の病因別分類を含めて、詳細な疫学調査を施行するため、2007年辺縁系脳炎調査体制を構築し、前向き調査を開始した。この度は2008年9月から2009年8月の1年間の調査について報告する。

B. 研究方法

鳥取県内の基幹病院（10病院）神経内科に辺縁系脳炎・脳症の前向き調査のための診断登録基準を送付し、辺縁系脳炎前向き調査体制を整備し、2008年9月から2009年8月までの期間、鳥取県における急性辺縁系脳炎を調査した。

（倫理面への配慮）

研究に際して、疫学的研究に関する倫理指針を遵守した。

C. 研究結果

1. 辺縁系脳炎登録

2008年9月から2009年8月までに4例の急性辺縁系脳炎が登録され、その内訳は単純ヘルペス性辺縁系脳炎1例、傍感染性辺縁系脳炎2例、分類不能の辺縁系脳炎1例であった。

## 2. 急性辺縁系脳炎の症例報告

【症例】69歳男性.

【主訴】妄想, 不随意運動.

【現病歴】元来, 物忘れなどは目立たなかった.

200X年9月, 左上肢のふるえ, 歩行の不安定さを生じた. 他院を受診し, MRIを受けたが, 異常は指摘されなかった. その後, 震えは両上肢で見られるようになった. また頭痛を訴えるようになった. 10月中旬から, 娘の名前を間違える, カードを財布から出してならべたり戻したりするなどの異常行動が見られるようになった. 他院神経内科を受診し, 髄液検査を受けたところ, 細胞増多を認め, 入院となった. 髄液細胞数は減少し退院したが, 入院中から被害妄想, 被害妄想, 嫉妬妄想を認めた. 12月はじめから頭痛を強く訴えるようになった. また被害妄想, 嫉妬妄想が増悪した. 12月24日, 精査・加療のため当科入院となった.

【既往歴】膀胱癌手術, 尋常性白斑, 高血圧, 気管支喘息, 糖尿病

【生活歴】飲酒・喫煙なし. 常用薬なし.

【家族歴】特記事項なし.

【入院時現症】

一般身体所見: BT36.7°Cで, 顔面・四肢に白斑を認めた. その他, 胸腹部に明らかな異常所見は認めなかった.

神経学的所見:

JCS I-3で, 見当識障害を認めた. 被害妄想や嫉妬妄想を認めた. 脳神経に異常なく, 明らかな麻痺や運動失調は認めなかった. 腱反射の異常はなく, 病的反射の出現はなかった. 両上肢に姿勢時振戦, 筋強剛を認めた. また時々, 四肢にミオクローヌスを認めた. 歩行は前傾姿勢で小刻み歩行であった. 項部硬直や悪心・嘔吐はなかったが, 頭部全体の強い非拍動性頭痛を認めた.

MMSEは17点であった.

【検査所見】

血液検査: WBC7,900/ $\mu$ l, Hb 14.2g/dl, CRP0.2mg/dl,

電解質異常なし, 肝腎機能異常なし, 甲状腺

機能異常なし, 抗TPO抗体陰性, 抗TG抗体陰性.

抗核抗体・抗DNA抗体陰性. ANCA陰性. SS-A/S S-B抗体陰性.

髄液検査: 細胞数35/ $\mu$ l, 蛋白56mg/dl, 糖71mg/dl, IgG index 1.0, 髄液IL-6 252ng/ml. 細菌培養陰性. 真菌培養陰性. 結核菌PCR陰性. HSV, HHV-6 DNA陰性.

CT: malignancy surveyのため甲状腺から骨盤まで検索したが明らかな腫瘍性病変はなく, 奇形腫を疑う所見も認めなかった. また, 種々の腫瘍マーカーの上昇はなく, Gaシンチでは明らかな異常集積はなかった.

抗Yo抗体, 抗Hu抗体, 抗Ri抗体は陰性であった.

高次機能: HDS-R 16点, MMSE 17点

頭部MRIでは辺縁系の信号変化はなかったが, 左前頭葉皮質にDWI高信号を認めた. 脳波は徐派傾向で, 一部sharp waveを認めた. 脳血流シンチでは, 血流増加は認めなかった.

【治療経過】入院後, ステロイドパルス療法を行ったところ, MMSEは22点に改善し, 妄想は消失した. しかし, 1週間後から妄想の再燃に引き続き, 全身けいれんを生じた. 頭部MRIでは両側前頭葉および両側頭頂葉の皮質にDWI高信号を認め, 脳波ではsharp waveの散在を認めた. 抗てんかん薬による治療を行い, けいれんは改善したが, 難治性の部分発作が遷延した. IVIgを行ったところ症状の改善傾向を認めた. 再度, ステロイドパルス療法を行い, 引き続きプレドニゾン内服を行ったところ, けいれんは消失し, 認知機能障害や妄想は改善した. MMSEは23点まで改善した.

【考察】本例は髄液細胞増多, 髄液IL-6の上昇などから炎症が示唆され, 広義に脳炎とらえてステロイドによる治療を選択した. ステロイド加療が奏効し, なんらかの自己免疫機序が関連した病態が推察された症例であった.

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 甲斐 太他, 抗グルタミン酸受容体抗体陽性であった可逆性脳梁膨大部病変を伴った脳炎 (MERS) の1例. 神経内科 71 (4):

397-401, 2009

2. 学会発表

1. なし

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

## 急性脳炎・脳症に伴う画像変化の臨床病理学的研究

分担研究者 熊本 俊秀

大分大学医学部教授

### 研究要旨

急性脳炎・脳症の頭部MRI画像変化には、随伴するけいれんの影響が含まれる可能性があり、脳炎それ自体の画像所見かけいれんの影響によるものかを鑑別することは極めて重要である。けいれんのない限局性脳炎1例とけいれんを伴った辺縁系脳炎1例について頭部MRI所見の経時的変化と病理組織所見を比較検討した。けいれんのない脳炎では、急性期MRIで造影効果を認め、脳萎縮を伴わずに病変は消失した。病理組織学的変化も軽度のグリオシスのみであった。けいれんが頻発した脳炎では、造影効果はみられず、慢性期には病変部の萎縮と大脳皮質の層状のT1WI高信号を示した。大脳皮質、海馬CA1、扁桃体、島皮質、帯状回、前障、視床に高度の神経細胞脱落とアストロサイトの増生を認め、けいれんに伴う病理所見と考えられた。臨床的にけいれん発作を伴う脳炎では、頭部MRIで、急性期に造影効果がみられず、回復期に大脳皮質に層状のT1WI高信号域および脳萎縮を認める場合は、脳炎に加えてけいれんの影響を考慮する必要がある。

研究協力者：岡崎敏郎<sup>1</sup>、木村成志<sup>1</sup>、迫 祐介<sup>1</sup>、花岡拓哉<sup>1</sup>、荒川竜樹<sup>1</sup>、（大分大学医学部総合内科学第3講座<sup>1</sup>）、高橋幸利<sup>2</sup>（国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター<sup>2</sup>）

### A. 研究目的

急性辺縁系脳炎の頭部MRIでは、辺縁系を中心とした異常信号を認めることが多い。一方、辺縁系症状を認めながらも、大脳辺縁系には異常画像所見を認めず、大脳皮質などに画像異常を認めることがある。これらの画像所見は、けいれんの影響の可能性もあり、それらを鑑別することは临床上極めて重要である。今回、脳炎に伴うけいれんによると思われる画像所見像を明らかにする目的で、けいれんのない限局性脳炎とけいれんを伴った辺縁系脳炎の臨床所見、頭部MRI所見および病理組織所見について比較検討した。

### B. 研究方法

対象は、脳腫瘍が疑われ、脳生検により最終

的に限局性脳炎と診断された1例と辺縁系脳炎で剖検された1例の計2例である。方法は、2症例の臨床所見、頭部MRI所見の経時的変化を検討するとともに、生検、または剖検脳組織の病理組織学検索を行い、画像所見と病理所見について比較検討した。病理組織学的検討では、H.E染色および抗GFAP抗体、抗CD68抗体を用いた免疫組織化学を行った。

（倫理面への配慮）

脳生検は、最初、画像所見から脳腫瘍が強く疑われ、診療上診断および早期治療法の確定の必要性から、患者および家族に十分に説明した上で、同意を得て実施した。

### C. 研究結果

症例1：62歳、男性。慢性肝炎の既往あり。発熱の3日後より左同名半盲、左半側空間無視、構成失行が出現した。血液検査では特記所見なく、髄液検査では蛋白の上昇(91mg/dl)のみを認めた。ウィルス抗体価の有意な変動はなく、髄液でのウィルスPCR(HSV、CMV、HHV-6)も陰性



であった。抗グルタミン酸受容体抗体は血清、髄液ともに陰性であった。

頭部MRIでは右側頭葉～後頭葉、右海馬傍回、皮質に強い造影効果と腫大を認めた(図1)。脳血流SPECTでは右後頭葉の血流増加を認めた。脳腫瘍が疑われ脳生検が施行されたが、脳腫瘍は否定された。プレドニゾロン60mg/日にて治療が開始され、症状は次第に改善し、頭部MRIでも脳萎縮を伴うことなく病変は消失した(図2)。

脳生検で採取された大脳皮質では、神経細胞脱落や血管周囲の炎症細胞浸潤は認めず、軽度のグリオシスを認めるのみであった。最終診断は、成因不明の限局性脳炎と診断した。

**症例2**：58歳、男性。肝硬変にて加療中である。感冒後に全身性けいれん発作が出現した。ミタゾラムの投与にて一時消失したが、意識障害、左同名半盲が出現し、けいれん重積状態となった。血液検査では軽度の肝機能障害(AST 56.2IU/L)を認めるのみで、炎症反応や腫瘍マーカー、膠原病各種自己抗体は陰性であった。髄液検査では細胞数の軽度増多(8/μl、単核形球30%)を認めるのみであった。ウイルス抗体価の有意な変動はなく、髄液でのウイルスPCR(HSV、VZV、CMV、EBV、HHV-6)も陰性であった。抗グルタミン酸受容体抗体は、IgG-ε2が血清、髄液ともに陽性で、IgM-ε2が髄液で陽性であった。脳波では右後頭葉を中心としてPLEDs様の突発波を認めた。

急性期の頭部MRIでは右側頭葉、海馬、海馬傍回、島皮質、後頭・頭頂葉皮質に造影効果を伴わない多発性のDWI、T2WI、FLAIR高信号域を認めた(図3、図4)。頭部MRAでは頭蓋内血管に異常所見は認めなかった。頭部SPECTでは右大脳半球の血流増加を認めた。アシクロビル(1500mg/日)、カルバマゼピン(600mg/日)の投与を開始したが、意識障害は改善なく、けいれんの頻発、脳波異常も持続した。頭部MRIでは病

変の拡大を認めたため、ステロイドパルス療法を施行したところ、症状の軽快を認め、頭部MRIでも病変の縮小を認めた。入院70日目頃にも意識障害とけいれん、脳波異常の再燃を認めたが、頭部MRIでは増悪は認めず、ステロイドパルス療法とその後のプレドニゾロン内服(60mg/日より漸減)にて軽快した。慢性期の頭部MRIでは、急性期に認められたT2WI、FLAIR、DWIでの高信号は消失したが、同部位の大脳皮質は、T1WIで高信号を伴う萎縮を示した(図5)。経過中に右視床枕にも同様の変化を認めた。最終的に非ヘルペス性の辺縁系脳炎と診断した。

入院110日目に急性膵炎、肝不全にて死亡し、剖検が施行された(脳重は1390g)。病理組織学的には、右の海馬ではCA1のみにH.E染色で著明な神経細胞脱落を認め、GFAP染色では、多数の反応性アストロサイトの増生を認めた。CD68の免疫染色では、CA1に多数のミクログリアを認めた(図6)。CA2、CA3、CA4、海馬支脚ではごく少数のミクログリアを認めるのみで、MRIで異常を認めなかった対側の海馬では海馬の神経細胞は保たれていた。頭部MRIでの異常信号が最も著明であった右後頭葉の皮質では、皮質の表層には海綿状変化を認め、5、6層には神経細胞脱落が認められた(図7)。GFAP染色では、皮質の表層に軽度のグリオシスと深層に著明な反応性アストロサイトの増生を認めた

(図8)。このような分布を示す病変がほとんどであり、一部に全層性の病変が認められたが、全層性にグリオシスを認める部位でも、やはり深層に著明な変化が認められた。大脳皮質の残存神経細胞には、核が濃染し、胞体が萎縮した神経細胞も散見されたが、検索した限りでは、神経貪食像は認められなかった。Tunnel染色では、残存神経細胞の核が陽性であり、残存神経細胞も障害を受けていると考えられた。他の大脳皮質では、島皮質に高度、側頭葉に中等度、前頭葉に軽度の神経細胞脱落とグリオシス

を認めた。帯状回皮質にも高度の病変が見られた。小脳皮質では、病変側と比較して対側のプルキンエ細胞が萎縮していた。深部灰白質では、視床、前障、扁桃体に中等度から高度の神経細胞脱落とグリオーシスを認めた。尾状核と被核は保たれていた。

炎症細胞の浸潤や壊死巣を検索したが、くも膜下出血も膜下腔には炎症細胞は認めず、白質の血管周囲に僅かなリンパ球浸潤を認めるのみであった。

#### D. 考察

症例1と症例2を比較すると、症例1は右側頭後頭葉に局限した障害に基づく左半側空間無視や同名半盲をきたしたが、症例2では右後頭葉の病変に基づく左同名半盲に加え、けいれんや、けいれんを伴わない脳波での発作波を頻回に認めた。

頭部MRIの異常信号域は、症例1では右後頭側頭葉に局限していたが、症例2では大脳辺縁系にも認められた。いずれも大脳皮質および白質に浮腫性変化を伴うT2WI高信号域を示し、症例1では大脳皮質に強い造影効果がみられたが、症例2では造影効果は全くみられなかった。

慢性期の頭部MRIについても、症例1では病巣は萎縮することなく改善したが、症例2では脳萎縮がみられ、T1WIで病変部の皮質に層状高信号域同部位が認められた。

病理組織学的には、症例1では神経細胞脱落は認められず、グリオーシスも軽度であったが、症例2では、頭部MRIで異常信号域を認めた大脳皮質、海馬CA1、扁桃体、島皮質、帯状回、前障、視床に高度の神経細胞脱落とアストロサイトの増生を認めた。

けいれんに伴うMRI画像変化に関しては、けいれんの焦点と同側の視床枕や対側の小脳半球に拡散強調画像にて高信号を呈することや、

#### F. 健康危険情報

部分発作の重積に伴い皮質の層状壊死をきたすことが報告されている<sup>1, 2)</sup>。また、けいれん重積に伴い、大脳皮質の5, 6層、海馬、扁桃体、視床、小脳に広範な神経細胞脱落と反応性グリオーシスを認めたことを、Fujikawaらは報告している<sup>3)</sup>。

2症例は、いずれも脳炎であるが、けいれんの有無と病変の拡がり臨床経過の相違点であり、けいれんを伴った症例2の画像および病理組織学的変化は、従来報告されているけいれんに伴う所見に合致していた<sup>1-3)</sup>。脳炎自体に伴う画像変化は多彩であり、急性期のMRI画像のみから脳炎に伴う画像所見とけいれんに伴う画像所見との鑑別は困難であるが、回復期にみられた病変部の脳萎縮と大脳皮質のT1WIにおける層状高信号が相違点であった。

#### E. 結論

脳炎の経過中にけいれん発作を伴い、回復期に大脳皮質に層状のT1WI高信号域を伴った脳萎縮を認める頭部MRI画像病変は、脳炎に加えてけいれんによる影響も考慮する必要がある。

#### 参考文献

- 1) Szabo K, et al: Diffusion-weighted and perfusion MRI demonstrates parenchymal changes in complex partial status epilepticus. *Brain* 2005; 128: 1369-1376.
- 2) Donaire A, et al: Cortical laminar necrosis related to prolonged focal status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 104-106.
- 3) Fujikawa DG, et al: Status epilepticus-induced neuronal loss in humans without systemic complications or epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41: 981-991.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 増田曜章、木村成志、石橋正人、伊東真知子、高橋幸利、熊本俊秀：髄液抗グルタミン酸受容体・・抗体陽性の非ヘルペス性急性辺縁系脳炎をともなった Vogt-小柳-原田病の1例. 臨床神経 2009; 49:483-487.
2. Kimura N, Ishibashi M, Masuda T, Morishige M, Abe T, Fujiki M, Kashima K, Kumamoto T: Primary central nervous system lymphoma with cortical laminar hemorrhage. J Neurol Sci 2009; 287: 281-284.
3. Kimura N, Kumamoto T, Hanaoka T, Hasama Y, Nakamura K, Okazaki T: Monofocal large inflammatory demyelinating lesion, mimicking brain glioma. Clin Neurol Neurosurg 2009; 111: 296-299.

4. 熊本俊秀：診断基準の評価と今後検討すべき課題：神経・筋サルコイドーシスの視点から. 日サ会誌 2009; 29: 81-82.

### 2. 学会発表

1. 岡崎敏郎、増田曜章、迫 祐介、中村憲一郎、花岡拓哉、荒川竜樹、木村成志、熊本俊秀、高橋幸利：辺縁系脳炎の画像及び臨床所見の検討. 第50回日本神経学、2009.5.20、仙台.
2. 石橋正人、迫 祐介、岡崎敏郎、花岡拓哉、荒川竜樹、木村成志、熊本俊秀：神経結核症におけるクオンティフェロン判定保留の解釈. 第14回日本神経感染症学会、2009.10.16、宇都宮.

## H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

