

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

分担研究者 吉川哲史
藤田保健衛生大学医学部准教授

研究要旨

ヘルペス脳炎は臨床医の認識も高く、脳炎を疑われた場合には一般に PCR 法による髄液中単純ヘルペスウイルス (HSV) DNA 検索が行われる。HSV 感染が否定された非ヘルペス性脳炎の中には、様々な病因による脳炎が含まれており、その中には臨床経過、神経放射線学的検査から辺縁系脳炎と診断される一群がある。一方、移植後辺縁系脳炎の病因としてヒトヘルペスウイルス 6 型 (HHV-6) の関与が注目されている。そこで、近年度の研究では、免疫学的に正常と考えられる非ヘルペス性脳炎患者髄液中から、HSV 以外の 6 種類のヒトヘルペスウイルス DNA 検出を試みた。国立静岡てんかん・神経医療センターに検索依頼のあった非ヘルペス性辺縁系脳炎患者 32 名の髄液を検体として、リアルタイム PCR 法により varicella-zoster virus (VZV)、HHV-6、HHV-7、cytomegalovirus (CMV)、Epstein-Barr virus (EBV)、human herpesvirus 8 (HHV-8) の 6 種類のヒトヘルペスウイルス DNA 量を測定した。61 検体中 VZV、HHV-6、HHV-7、CMV、HHV-8 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 が検出された患者は、臨床的に伝染性単核症の症状を欠き、EBV の関与は考慮されていなかった。よって、非ヘルペス性辺縁系脳炎の患者においては、髄液中の他のヘルペスウイルスの存在について、リアルタイム PCR 法によるウイルス DNA スクリーニングを行うことは重要と考えられた。

A. 研究目的

ヘルペス脳炎は臨床医の認識も高く、脳炎を疑われた場合には一般に PCR 法による髄液中単純ヘルペスウイルス (HSV) DNA 検索が行われる。HSV 感染が否定された非ヘルペス性脳炎の中には、様々な病因による脳炎が含まれており、その中には臨床経過、神経放射線学的検査から辺縁系脳炎と診断される一群がある。最近、移植後辺縁系脳炎の起因病原体として、human herpesvirus 6 (HHV-6) の重要性が注目されている。そこで本研究では、免疫学的に正常と考えられる宿主に発症した非ヘルペス性辺縁系脳炎における、varicella-zoster virus (VZV)、HHV-6、HHV-7、cytomegalovirus (CMV)、Epstein-Barr virus (EBV)、human herpesvirus 8 (HHV-8) の役割を明らかにすることを目的と

した。

B. 研究方法

国立静岡てんかん・神経医療センターに検索依頼のあった非ヘルペス性辺縁系脳炎患者 61 名（男性 27 名、女性 34 名、年齢：36.9±22.9 歳）の髄液 61 検体を対象とした。髄液 200µl から DNA を抽出 (QIAamp Blood kit, QIAGEN) し、最終的に 50µl の elution buffer に溶解し、そのうち 10µl をリアルタイム PCR 法に使用した。VZV、HHV-6、HHV-7、CMV、EBV、HHV-8 についての real-time PCR 法の詳細は既に報告した通りである。HSV-1、2 を除く 6 種類のヒトヘルペスウイルス DNA 量を測定した。

(倫理面の配慮)

a 検体の採取に際しては、当該医療機関で説明

文書を使用し患者に説明、同意書に署名を得た後実施。

b 個人への利益：本研究を実施するうえで、患者本人が受ける直接的としては、ヘルペスウイルス感染の診断が可能で、陽性の結果が出た場合、抗ウイルス剤投与など治療的介入が可能になる。一方、被検者は、脳炎の診断目的にて髄液を採取されるため特に不利益となることはない。

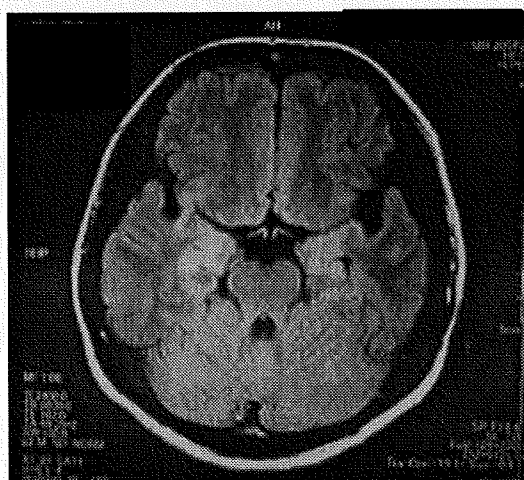
c 個人情報の保護、試料保存についても説明文書に記載。連結可能匿名化により個人情報を保護する。使用済みの検体は静岡てんかんセンターで管理、保存され、研究終了に伴い廃棄される。

d.本研究にて利益相反はない。研究費は文部科学研究費、厚生科学研究費を使用する。

C.研究結果

61 検体中 VZV、HHV-6、HHV-7、CMV、HHV-8 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 (図 1.)。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、 γ 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 ヶ月間の入院の後、後遺症なく退院していた。

図 1. EBV による辺縁系脳炎症例に認められた MRI での海馬異常所見



D.考察

リアルタイム PCR 法による HSV 以外のヒトヘルペスウイルス DNA 検索により、非ヘルペス性辺縁系脳炎の患者において、EBV 感染によると思われる症例が見つかった。PubMed による検索では、EBV による辺縁系脳炎は 2001 年に Riemer G らが報告した 2 例のみである。2 例は 17 歳と 22 歳のいずれも男性患者で、神経症状として記憶障害を伴っており神経放射線学的検査にて海馬に異常所見を認めている。1 例は典型的な伝染性単核症の症状を伴っているが、もう 1 例はそのような症状を欠き血清診断により確定診断されている。今回の症例も伝染性単核症類似の症状は認められておらず、主治医は EBV の関与を疑うことができなかったことと思われる。よって、非ヘルペス性辺縁系脳炎の患者においては、髄液中の他のヘルペスウイルスの存在について、今回我々が用いたようなリアルタイム PCR 法によるウイルス DNA スクリーニングを行うことは重要と考えられる。

また今回の 61 名の患者は、診療録の記載を見る限りいずれも免疫学的に正常な患者と推測される。解析対象が 61 例と少ないものの、HHV-6 DNA が検出された症例は 1 例もなかった。よって、移植後の辺縁系脳炎においては HHV-6 が関与する報告が多いが、免疫学的に正常な患者においては HHV-6 関与の可能性は低いと考えられる。

E.結論

非ヘルペス性辺縁系脳炎の患者 61 名について、HSV 以外の 6 種類のヒトヘルペスウイルスについて検索した結果、EBV 感染によると思われる症例が 1 例見つかった。

G.研究発表

1.論文発表

1. Nationwide survey of exanthem subitum-associated encephalitis in Japan. Yoshikawa T, Ohashi M, Miyake F, Funjita A, Usui C, Sugata K, Suga S, Hashimoto S, Asano Y. *Pediatr Neurol* 2009 ;41:353-8.

2. Human herpesvirus-6 脳炎、吉川哲史、神経治療学 26:47-54, 2009
3. ウイルス疾患の再感染・再活性化-水痘・帯状疱疹ウイルスを中心に、吉川哲史、小児内科 41:981-985, 2009

2.学会発表
該当なし

H.知的財産権の出願・登録状況
該当せず

急性脳炎における血液脳関門の機能についての検討：MMP-9とTIMP-1の動態

研究協力者 中嶋 秀人

清恵会病院内科部長（大阪医科大学第一内科）

研究要旨

急性脳炎の病態における免疫学的機序について、特に血液脳関門の障害に注目して血清の metalloproteinase-9 (MMP-9) と tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) を急性脳炎 16例と正常健常者 13例、さらに疾患対照群として多発性硬化症 6例、視神経脊髄炎 16例、ギラン・バレー症候群 10例、筋萎縮性側索硬化症 7例において測定し比較検討した。MMP-9は健常正常群に比べ有意に高く、変性疾患である筋萎縮性側索硬化症や脱髄性疾患である多発性硬化症よりも高い傾向が認められた。急性脳炎において血清MMP-9値はBBB障害を反映するとされる髄液/血清アルブミン比との相関が認められ、末梢血から自己抗体やリンパ球などの免疫細胞の動員がおり中枢神経内での炎症を生じていると示唆された。非ヘルペス性辺縁系脳炎には自己免疫が関与する症例が多く存在すると考えられるが、各種自己抗体の有無との関連について検討することも今後の課題と考える。

A. 研究目的

中枢神経組織は血液脳関門 (BBB) により免疫系から保護されており、このBBBは免疫グロブリンやサイトカインなど液性因子の透過性を制御するとともに免疫細胞の中枢神経組織内への侵入を制御する。抗グルタミン受容体抗体 (抗GluR抗体) が介在する非ヘルペス性辺縁系脳炎ではBBBの機能障害により末梢血から中枢神経内への自己抗体の自己抗体の動員が生じていることが想定される。BBBの障害にはリンパ球、マクロファージ、血管内皮細胞、グリア細胞が産生する metalloproteinase (MMP) が関与するとされ、特に中枢神経炎症性疾患ではMMP-9とBBBの破綻との相関することが示唆されている。今回、われわれは急性脳炎の血清検体を用いてMMP-9と tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) を測定し、BBB障害について検討し、また髄液ケモカインとの関連についても検討を加えた。

B. 研究方法

対象は急性脳炎 16例と正常健常者 (NC) 13例、また疾患対照群として多発性硬化症 (MS) 16例、視神経脊髄炎 (NMO) 16例、ギラン・バレー症候群 (GBS) 10例、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 7例。いずれも大阪医科大学第一内科入院中に患者の同意のもと血清と髄液を採取して一般検査施行後に -80°C 保存した検体を使用した。MMP-9とTIMP-1、ケモカインとしてIL-8、IP-10、MCP-1はELISAキットを用いて、一次抗体吸着した96-well ELISAプレートに髄液 $50\mu\text{l}$ を添加。二次抗体反応後に発色反応を行いマイクロプレートリーダーにて吸光度を測定してMMP-9とTIMP-1の濃度 (ng/ml) を求めた。

(倫理面への配慮)

同意を得られた症例について検体採取を行い、研究を行った。

C. 研究結果

急性脳炎のMMP-9はNCとALS, さらにMSに比べて有意に高く, またNMOとギラン・バレー症候群に比べても高い傾向が見られた。TIMP-1では明らかな差は認められなかったが, MMP-9の上昇に併せて高くなる傾向が認められた。MMP-9/TIMP-1比はNC, ALSに比べ有意に高値であった。変性疾患であるALSのMMP-9, TIMP-1値はNCと全く差がなく, 中枢性・末梢性に関わらず炎症性疾患であるMS, NMO, GBSではNCに比べMMP-9は高くなる傾向が認められた(図1)。

表. MMP-9, TIMP-1の比較

	MMP-9	TIMP-1	MMP/TIMP
急性脳炎	328.8±139.4**	166.3±62.05	2.21±1.01**
MS	159.9±95.5	131.4±47.43	1.53±1.41
NMO	239.0±153.4	178.1±100.2	1.64±1.51
GBS	297.8±193.6	185.1±49.24	1.59±0.80
ALS	103.1±43.03	157.1±36.62	0.65±0.18
NC	132.1±89.23	151.5±60.84	0.92±0.55

次に急性脳炎におけるBBB障害とMMP-9との関連について検討するため, BBB障害を反映するとされる髄液/血清 アルブミン比を算出して血清MMP-9値と比較したところ両者に有意な相関が認められた(図2)。

また血清MMP-9濃度と髄液中の3つのケモカイン濃度には明らかな相関を認めなかった。急性脳炎の16例には原因不明症例が含まれ, 自己免疫介在性について十分に検討されていなかったため有意な結果が得られなかった可能性も考えられた。そこでNMO/MS群においてMMP-9とケモカインの関連を検討したところ, 血清MMP-9と髄液IL-8に有意な相関が認められた。

D. 考察

急性脳炎におけるMMP-9とMMP-9/TIMP-1比の上昇はBBBの障害と末梢血からのリンパ球などの免疫細胞と自己抗体の動員による中枢神経内での炎症を反映していると考えられ, 髄

液/血清 アルブミン比でみたBBB障害とも関連していた。中枢性・末梢性に関わらず炎症性疾患であるMS, NMO, GBSはいずれもNCに比べてMMP-9, TIMP-1, MMP-9/TIMP-1比が高くなる傾向が見られたが, 自己抗体である抗アクアポリン4抗体が関与するNMO, 抗ガングリオシド抗体が関与するGBSではMSに比べても高い傾向が見られ, これら抗神経抗体はBBBの破綻により関与している可能性があると思われる。自己免疫が介在する非ヘルペス性辺縁系脳炎はBBBの障害により自己抗体が中枢内に動員されることによって発症すると考えられるが, MS/NMOではBBB障害と髄液IL-8との関連が示唆されたことから, IL-8などのケモカインやサイトカインを産生するような中枢内での何らかの炎症の機転によりBBBの障害が惹起されると想定され, BBB障害に関わる炎症機転を検討することは本疾患の病態を解析する上で重要と考えられる。

E. 結論

MMP-9, TIMP-1と各種サイトカイン・ケモカインとの関連について解析し, 非ヘルペス性辺縁系脳炎のBBB障害の機転を検討することが今後の課題と考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 中嶋秀人: 単純ヘルペス脳炎. 神経疾患・診療ガイドライン—最新の診療指針—. 総合医学社, p318-323. 東京 2009

2. 学会発表

1. Nakajima H, Unoda K, Ito T, Kimura F, Hanafusa T: Oxidative Stress as Predictor of Clinical Outcome and Effect of Treatment with a Free Radical Scavenger, Edaravone, in Patients with Acute Ischemic Stroke. American Academy of Neurology 61st Annual Meeting

(2009/4/25-5/2, Seattle)

2. Hosokawa T, Nakajima H, Sugino M, Kimura F, Hanafusa T: Comparison of Visual Field Defects in Neuromyelitis Optica and Multiple Sclerosis: Altitudinal Hemianopsia May Occur in Neuromyelitis Optica. American Academy of Neurology 61st Annual Meeting (2009/4/25-5/2, Seattle)
3. Nakajima H, Hosokawa T, Sugino M, Kimura F, Hanafusa T, Takahashi T: Roles of Matrix Metalloproteinase-9 and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases-1 in Neuromyelitis Optica. 2nd PACTRIMS (Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis) Congress. (2008/11/20-21, Hong Kong)
4. 中嶋秀人, 宇野田喜一, 伊藤 巧: 脳梗塞における酸化ストレスマーカー, 尿中8-OHdGの意義: 転帰との関連とエダラボン治療による変化. 第34回日本脳卒中学会総会 (2009/3/20-22, 松江)
5. 中嶋秀人, 細川隆史, 土居芳充, 杉野正一, 木村文治,

花房俊昭, 高橋利幸: NMOではIFN- γ 治療によりTh2応答が増大する. 第45回日本神経学会総会 (2009/05/20-22, 仙台)

6. 細川隆史, 中嶋秀人, 土居芳充, 杉野正一, 木村文治, 花房俊昭, 高橋利幸: Neuromyelitis opticaにおける血液脳関門の機能についての検討: 血清・髄液のMMP-9とTIMP-1の動態. 第45回日本神経学会総会 (2009/05/20-22, 仙台)
7. 別所 恵, 中嶋秀人, 伊藤 巧: 帯状疱疹後にBrown-Sequard syndromeを呈した1例. 第14回日本神経感染症学会総会 (2007/10/16-17, 宇都宮)

G. 知的財産権の出願・登録状況 特になし

図1: MMP-9の比較

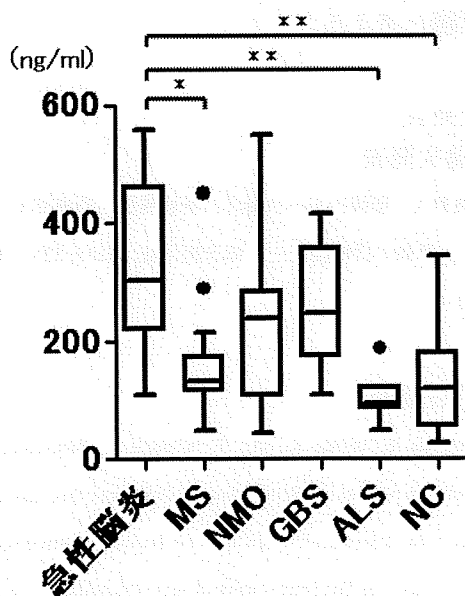
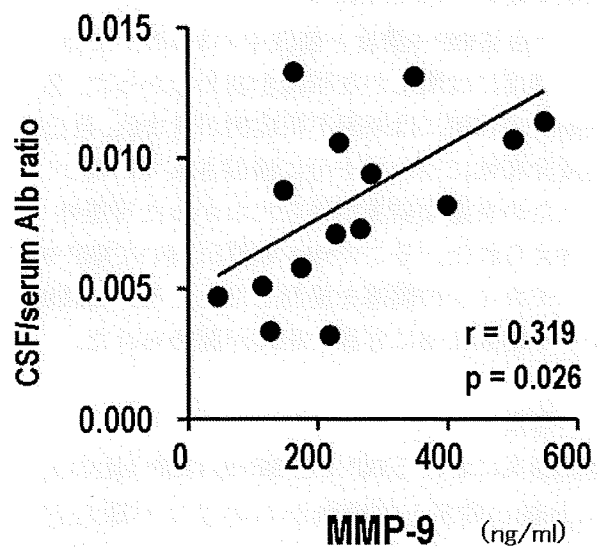


図2: 急性脳炎におけるBBBの障害:
CSF/serum Alb ratioとSerum MMP-9との関連



非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症における血液脳関門破綻の検討

主任研究者 高橋 幸利^{1,2}

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長

研究要旨

非傍腫瘍性非ヘルペス性急性辺縁系脳炎（non-paraneoplastic, non-herpetic acute limbic encephalitis, NPNHALE）における血液脳関門（BBB）の破綻の有無を確認するために、抗GluR ϵ 2抗体（抗GluR ϵ 2-NT2抗体、抗GluR ϵ 2-M3-4抗体、抗GluR ϵ 2-CT1抗体）をELISA法で測定し、各ドメイン抗体の髄液/血清の比により、抗体のBBB透過率を検討した。

GluR ϵ 2分子の各ドメインに対する抗体の髄液/血清の比（R-NT2, R-M3-4, R-CT1）を見ると、R-M3-4, R-CT1は脳炎発病後4-5日に最大となり、その後低下する経過を示した。R-NT2は発病後5日くらいにピークがあったが、R-M3-4, R-CT1よりはピークが小さかった。GluR ϵ 2分子の各ドメインに対する抗体の比（R-NT2, R-M3-4, R-CT1）は髄液蛋白と正の相関があり、髄液細胞数とは有意な関連が見られなかった。R-NT2が高いほどは記憶・運動スコアが低い関係が見られたが、Barthel score、てんかん発作、精神症状、認知機能とは関連が見られなかった。R-NT2, R-M3-4, R-CT1が高値であると、急性期入院日数が長くなる関連が見られた。

NPNHALEの病態には、抗GluR ϵ 2-NT2抗体の抗体価のみならず、BBB破綻が重要な役割を果たしており、発病初期のBBB保護が治療・後遺症軽減につながる可能性がある。

研究協力者：高橋幸利^{1,2}、市山高志³、山崎悦子¹、西村成子¹、角替央野¹、Meilia M. Suria di¹、井上有史¹、（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、山口大学医学部小児科³）

A. 研究目的

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歳以上の非傍腫瘍性非ヘルペス性急性辺縁系脳炎（non-paraneoplastic, non-herpetic acute limbic encephalitis, NPNHALE）91例について抗GluR ϵ 2抗体を検討した。NPNHALEでは血清中抗GluR ϵ 2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GluR ϵ 2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GluR ϵ 2抗体は急性期でもかなり早い時期に出現していた。このような事実から我々は、血液中にできた抗GluR ϵ 2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）。

NPNHALEでは、血清matrix metalloproteinase-9（MMP-9）とtissue inhibitor of metalloproteinase-1（TIMP-1）の解析により、MMP-9/TIMP-1比が急性期から回復期にかけて持続高値であることを市山らは報告した。今回我々は、MMP-9/TIMP-1比高値が実際にNPNHALEの血液脳関門（BBB）破綻を起こしているのかどうか確認するために、抗GluR ϵ 2抗体のBBB透過率の推移を検討した。

B. 研究方法

【対象】倫理委員会承認の方法により同意書とともに抗GluR ϵ 2抗体測定目的で検体送付を受けた急性脳炎・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、言動の異常で神経症状が始まった15歳以上のNPNHALE 48例を対象とした。対照血清は健康成人の血清を、疾病対照髄液は炎症性神経疾患の否定された症例の髄液を用いた。

【方法】GluR ϵ 2分子の各ドメインに対する抗体の測定は、N末細胞外ドメイン (NT2)、膜貫通部分M3-4間の細胞外ドメイン (M3-4)、C末細胞内ドメイン (CT1) のペプチドを合成し、それらを抗原としてELISA法により吸光度 (OD) を測定し、評価した (図2)。NT2に対する抗体を抗GluR ϵ 2-NT2抗体、M3-4に対する抗体を抗GluR ϵ 2-M3-4抗体、CT1に対する抗体を抗GluR ϵ 2-CT1抗体と呼ぶ。症例の血清と髄液で、GluR ϵ 2分子の各ドメインに対する抗体 (抗GluR ϵ 2-NT2抗体、抗GluR ϵ 2-M3-4抗体、抗GluR ϵ 2-CT1抗体) をELISA法で測定し、各ドメイン抗体の髄液/血清の比 (R-NT2, R-M3-4, R-CT1) をBBB破綻の指標とした。脳炎症状出現日を0日として、BBB破綻の急性期推移等を検討した。ADL予後はBarthel score (20点満点) 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、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。

(倫理面への配慮)

倫理委員会にて承認された方法で同意を得た後、匿名化して症例情報・検査結果を検討した。

C. 研究結果

1. GluR ϵ 2分子の各ドメインに対する抗体の髄液/血清の比 (R-NT2, R-M3-4, R-CT1)

急性期では、R-M3-4, R-CT1は脳炎発病後4-5日に最大となり、その後低下する経過を示した。R-NT2は発病後5日くらいにピークがあったが、

R-M3-4, R-CT1よりはピークが小さかった (図3)。

2. GluR ϵ 2分子の各ドメインに対する抗体の髄液/血清の比 (R-NT2, R-M3-4, R-CT1) と臨床検査値の関連

R-NT2, R-M3-4, R-CT1は髄液蛋白と正の相関があり、髄液細胞数とは有意な関連が見られなかった (図4)。

3. GluR ϵ 2分子の各ドメインに対する抗体の髄液/血清の比 (R-NT2, R-M3-4, R-CT1) と予後との関連

後遺症との関連では、R-NT2が高いほどは記憶・運動スコアが低い関係が見られたが、Barthel score、てんかん発作、精神症状、認知機能とは関連が見られなかった (図5)。R-NT2, R-M3-4, R-CT1が高値であると、急性期入院日数が長くなる関連が見られた (図6)。

D. 考察

我々のこれまでの検討で、成人期発症のNPNHALEではGluR ϵ 2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、GluR ϵ 2分子の幅広い領域をエピトープとする抗GluR ϵ 2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GluR ϵ 2分子にも反応するというよりは、GluR ϵ 2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強い。

今回の検討では、血清中で産生されているGluR ϵ 2分子の各ドメインに対する抗体のELISA値を用いて、各ドメイン抗体の髄液/血清の比 (R-NT2, R-M3-4, R-CT1) を指標として、BBB破綻の程度を検討した。急性期では、R-M3-4, R-CT1は脳炎発病後4-5日に最大となり、その後低下する経過を示し、BBB破綻が脳炎発病後4-5日にピークを迎え、その後回復していく経過が見られた。R-NT2のピークはR-M3-4, R-CT1よりは小さく、変動が少なかったが、これは髄液中の抗GluR ϵ 2-NT2抗体が抗原である細胞表面GluR ϵ 2-NTに結合して消費され、髄液中の抗体が低下するためであろう (図3)。

後遺症との関連でR-NT2が高いほどは記憶・

運動スコアが低い関係が見られ、急性期入院日数が長くなる関連が見られ(図6)、BBB破綻の程度が予後に関連していることが推定できる。脳炎発病から5日以内のBBB保護が、予後を改善できる可能性があり、MMP-9などのBBB障害因子に対する対策、あるいはMMMP-9産生メカニズムの解明に基づく新たな治療法の確立が望まれる。

脳炎急性期のGluRε2分子の各ドメインに対する抗体をELISA値を用いて測定し、各ドメイン抗体の髄液/血清の比(R-NT2, R-M3-4, R-C T1)を指標として予後を予測し、血液浄化療法などの積極的治療も検討する戦略が可能となった。GluRε2分子の各ドメインに対する抗体を測定できない場合には、髄液蛋白濃度がある程度BBB破綻を反映するので、指標として参考にできると思われる(図4)。

E. 結論

NPNHALEの病態には、抗GluRε2-NT2抗体の抗体価のみならず、BBB破綻が重要な役割を果たしており、発病初期のBBB保護が治療・後遺症軽減につながる可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Takahashi Yukitoshi, Jyun Mine, Yuko Kubota, Etsuko Yamazaki, Tateki Fujiwara, A substantial number of Rasmussen syndrome patients have increased IgG, CD4⁺ T cells, TNF α, and Granzyme B in CSF, *Epilepsia*, 2009; 50: 1419-1431.
2. Takahashi, Y. Yamazaki, E. Nishimura, S. Tsunogae, H., Limbic encephalitis associated with ovarian teratoma, *J Neurological Sciences*, 2009; 285(S1): S21. (WCN2009Abstract)
3. Inoue Yushi, Ohtsuka Yoko, Oguni Hirokazu, Tohyama Jun, Baba Hiroshi, Fukushima Katsuyuki, Ohtani Hideyuki, Takahashi Yukitoshi, Ikeda Shunya, Stiripentol open study in Japanese patients with Dravet syndrome, *Epilepsia* 2009; 50(11): 2362-2368.
4. Fukaya Kiyoshi, Nagata Hisao, Yoshimura Takumi, Tamura Toshiyo, Tanaka Osamu, Takahashi Yukitoshi, Uchida Mituya, DEVELOPMENT OF WEARABLE AIRBAGS FOR FALLS ON THE LEVEL FLOORS, *Proceedings of International Conference on Slips, Trips and Falls 2007: From Research to Practice*, Hopkinton, MA, IEA press, 93-97.
5. Ichiyama T, Takahashi Y, Matsushige T, Kajimoto M,

- Fukunaga S, Furukawa S. Serum matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in non-herpetic acute limbic encephalitis. *J Neurol*. 2009; 256: 1846-1850.
6. Kashihara K, Kawada S, Takahashi Y. Autoantibodies to glutamate receptor GluRε2 in a patient with limbic encephalitis associated with relapsing polychondritis. *J Neurol Sci*. 2009; 287: 275-277. [Aug 27. Epub ahead of print]
7. Ikeda Hiroko, Takahashi Yukitoshi, Yamazaki Etsuko, Fujiwara Tateki, Kaniwa Nahoko, Saito Yoshiro, Aihara Michiko, Kashiwagi Mariko, Muramatsu Masaaki. HLA-class I markers in Japanese patients with carbamazepine-induced cutaneous adverse reactions, *Epilepsia*, 2010; 51(2): 297-300. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02269.x
8. Takahashi Yukitoshi, Mori Hisashi, Mishina Masayoshi, Watanabe Masahiko, Kondo Naomi, Shimomura Jiro, Kubota Yuko, Matsuda Kazumi, Fukushima Katsuyuki, Shiroma Naohide, Akasaka Noriyuki, Nishida Hiroshi, Imamura Atsushi, Watanabe Hiroo, Sugiyama Nobuyoshi, Ikezawa Makoto, Fujiwara Tateki, Autoantibodies to NMDA-type GluRε2 in patients with Rasmussen's encephalitis and chronic progressive epilepsy partialis continua, *Epilepsia* in press.
9. Sakuma Hiroshi, Awaya Yutaka, Shiomi Masashi, Yamanouchi Hideo, Takahashi Yukitoshi, Saito Yoshiaki, Sugai Kenji and Sasaki Masayuki, Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS): a peculiar form of childhood encephalitis/encephalopathy due to presumed autoimmunity, *Acta Neurol Scand*, in press.
10. Muto Ayako, Oguni Hirokazu, Takahashi Yukitoshi, Shirasaka Yukiyoshi, Sawaishi Yukio, Yano Tamami, Hoshida Toru, Osaka Hitoshi, Nakasu Satoru, Akasaka Noriyuki, Sugai Kenji, Miyamoto Akie, Takahashi Satoru, Suzuki Motomasa, Ohmori Iori, Nabatame Shin, Osawa Makiko, Nationwide survey (incidence, clinical course, prognosis) of Rasmussen's encephalitis, *Brain & Development*, in press.
11. Shiihara Takashi, Takahashi Yukitoshi, Corresponding letter: Mycoplasma pneumoniae associated opsoclonus-myooclonus syndrome in three cases, *European Journal of Pediatrics*, in press.
12. Shimojima Keiko, Sugiura Chitose, Takahashi Hiroka, Ikegami Mariko, Takahashi Yukitoshi, Ohno Kousaku, Matsuo Mari, Saito Kayoko, Yamamoto Toshiyuki, Genomic copy number variations at 17p13.3 and epileptogenesis, *Epilepsy Research*, in press.
13. 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、精神科臨床リュミエール 14、精神化領域におけるけいれん・けいれん様運動、p144-150. 東京、中山書店.
14. 高橋幸利、最上友紀子、高山留美子、急性脳炎のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明、編集: 鈴木則宏、

- 他、Annual Review 神経 2010、p85-93、東京、中外医学社、2010年1月。
15. 高橋幸利、てんかんの捉え方、監修：藤原建樹、編集：高橋幸利、小児てんかん診療マニュアル 改訂第2版、診断と治療社、印刷中。
 16. 高橋幸利、てんかん発病のメカニズム、監修：藤原建樹、編集：高橋幸利、小児てんかん診療マニュアル 改訂第2版、診断と治療社、印刷中。
 17. 高橋幸利、てんかんの診断から治療の流れ、監修：藤原建樹、編集：高橋幸利、小児てんかん診療マニュアル 改訂第2版、診断と治療社、印刷中。
 18. 高橋幸利、てんかんの血液検査、監修：藤原建樹、編集：高橋幸利、小児てんかん診療マニュアル 改訂第2版、診断と治療社、印刷中。
 19. 高橋幸利、遺伝カウンセリング、監修：藤原建樹、編集：高橋幸利、小児てんかん診療マニュアル 改訂第2版、診断と治療社、印刷中。
 20. 美根潤、高橋幸利、高橋宏佳、大谷早苗、池田浩子、久保田裕子、今井克美、藤原建樹、インフルエンザワクチン接種後にみられたてんかん 3 例の病態の検討、日本小児科学会誌、2009；113：849-856。
 21. 酒井智彦、田崎修、松本直也、鶴飼勲、別宮豪一、高橋幸利、杉本壽、フェノバルビタール大量療法が奏効したと考えられる痙攣重積症例の一例、日本救急医学会雑誌、2009；20：258-64。
 22. 小出泰道、長尾雅悦、福島克之、宇留野勝久、笹川陸男、高橋幸利、岡田久、渡邊宏雄、高田裕、井上美智子、夫敬憲、後藤一也、馬場啓至、森川建基、井上有史 ガバペンチンの有効性と安全性についての多施設共同研究、てんかん研究、2009；27：12-21。
 23. 野口祥紀、山本吉章、三島信行、高橋幸利、井上有史、ステイリペントール併用による血中デスメチルクロバザム濃度の変動、—CYP2C19 遺伝子多型に基づく4症例における検討—、てんかん研究、2009；27：39-44。
 24. 高橋幸利、高山留美子、向田壮一、池上真理子、今井克美、久保田裕子、抗NMDA受容体複合体抗体と抗グルタミン酸受容体 $\epsilon 2$ 抗体、最新医学、2009；64：1520-1526。
 25. 山本吉章、三島信行、松田一己、高橋幸利、バルプロ酸服用中でのてんかん患者における高アンモニア血症発生リスクに関する症例対照研究、医療薬学、2009；35：445-452。
 26. 高橋幸利、池上真理子、向田壮一、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、2009；41：728-734。
 27. 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、渡邊宏雄、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；14：106-112。
 28. 高橋幸利、高山留美子、最上友紀子、グルタミン酸受容体と自己免疫疾患、感染炎症免疫、2009；39(3)：258-263。
 29. 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 $\epsilon 2$ 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、49：483-487、2009。
 30. 高橋幸利、最上友紀子、高山留美子、向田壮一、池上真理子、てんかんと免疫、Epilepsy、2009；2：109-115。
 31. 高橋幸利、山崎悦子、松田一己、「大脳白質をめぐる—画像と最新の知見」B. 大脳白質の変化・病変、7) 炎症、a. Rasmussen 脳炎、Clinical Neuroscience、2009；27(11)：1279-1281。
 32. 柏原健一、今村貴樹、河田幸波、大野学、高橋幸利、成人発症 Rasmussen 脳炎の1例、臨床脳波、2009；51(11)：708-711。
 33. 渡邊宏雄、高橋幸利、木全かおり、良好な知的発達を認める乳児重症ミオクロニーてんかんの一例、臨床脳波、2009；51(12)：773-777。
 34. 千葉悠平、勝瀬大海、高橋幸利、米田誠、山田高裕、岸田日帯、杉山美紀子、都甲崇、平安良雄、ステロイドパルス療法により認知機能障害が改善した、抗グルタミン酸受容体 $\epsilon 2$ 抗体陽性の橋本脳症の1例、精神科治療学、24、1405-1410、2009。
 35. 高橋幸利、最上友紀子、高山留美子、向田壮一、池上真理子、池田浩子、今井克美、免疫性神経疾患：最近の進歩、NMDA 型グルタミン酸受容体と神経疾患、Neuroimmunology、2009；17(2)：245-255。
 36. 甲斐太、和田健二、中島健二、高橋幸利、抗グルタミン酸受容体抗体が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、2009；71(4)：397-401。(平成21年10月)
 37. 小野浩明、高橋幸利、インフルエンザ感染を契機に非ヘルペス性辺縁系脳炎を発症した1例、脳と発達、2010；42(1)：58-60。
 38. 高橋幸利、高山留美子、向田壮一、池上真理子、池田浩子、池田仁、免疫機序による認知症、認知症診療マニュアル、2010；72(suppl. 6)：422-426。
 39. 高橋幸利、山崎悦子、最新・てんかん Update—研究と臨床の最前線、19. てんかんの自己免疫病態、医学の歩み、2010；232 巻10号：1069-1075。
 40. 庄司紘史、遠藤智代子、田中薫、迫香織、小池文彦、高橋幸利、目でみる症例欄、単純ヘルペス脳炎/非ヘルペス性辺縁系脳炎・脳症、内科、印刷中。
 41. 高橋幸利、最上友紀子、高山留美子、病気と薬パーフェクトブック2010：てんかん、薬局、印刷中。
 42. 高橋宏佳、高橋幸利、美根潤、向田壮一、池上真理子、池田浩子、大谷英之、下村次郎、久保田裕子、藤原建樹、Dravet 症候群における Topiramate の治療効果、脳と発達、印刷中。
 43. 高橋幸利、最上友紀子、高山留美子、神経疾患と抗NMDA 型グルタミン酸受容体抗体、Clinical Neuroscience 2010；28(4)、印刷中。
 44. 野口佐綾香、加賀佳美、高橋幸利、青柳閑郎、中村幸介、神谷裕子、中根貴弥、金村英秋、杉田完爾、相原正男、ganglioneuroma による傍腫瘍症候群(抗GluR $\epsilon 2$ 抗体陽性)と考えられた反復性小脳失調症の一例、脳と発達、印刷中。

2. 学会発表

1. Takahashi Y., Yamazaki, E., Nishimura, S., Tsunogae, H., Limbic encephalitis associated with ovarian

- teratoma, 19th World Congress of Neurology, 24 - 30 October 2009 · Bangkok, Thailand. - Neuro-oncology 2 (Scientific Program)
2. Ikeda Hiroko, Kubota Y, Takahashi Yukitoshi, Ikeda H, Inoue Y, Fujiwara T, Reappraisal of “myoclonic absence” -symptoms and clinical course-, International epilepsy congress, 2009.
 3. Ihara Y, Tomonou Y, Fujita T, Ideguchi H, Inoue T, Yasumoto S, Takahashi Y, Hirose S, Clinical features of four patients with auto-antibodies against glutamate receptor (GluR), 10th AOCN, Jun, 2009.
 4. Yamamoto Toshiyuki, Shimojima Keiko, Takahashi Hiroka, Takahashi Yukitoshi, Kubota Yuko, Saito Kayoko, Microdeletion and triplication around 17p13 including PAFAH1B/LIS1 in three patients with MR and epilepsy, Annual Meeting of American Society of Human Genetics, Oct. 2009, USA.
 5. Yasumoto S, Ihara Y, Yonekura S, Inoue T, Inagaki J, Sakiyama M, Nagatoshi Y, Takahashi Y, Okamura J, Hirose S, Leukoencephalopathy with autoantibodies against glutamate receptor in association with acute leukemia in children, 13th Asian Pacific Congress of Pediatrics and 3rd Asian Pacific Congress of Pediatric Nursing, Oct, 2009, Shanghai.
 6. Tohkin Masahiro, Kaniwa Nahoko, Kurose Kouichi, Saito Yoshiro, Aihara Michiko, Matsunaga Kayoko, Takahashi Yukitoshi, Furuya Hirokazu, Muramatsu Masaaki, Kinoshita Shigeru, Ikezawa Zenro, Hasegawa Ryuichi, Exploratory Study of Genetic Biomarkers Associated with Drug-Induced Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Japanese Patients, International Society for the Study of Xenobiotics, 16th North American Regional Meeting, 2009年10月18日～22日, Baltimore, USA.
 7. Sugawara Masashiro, Obara Koji, Okawa Satoshi, Hanazono Akira, Takahashi Yukitoshi, Ohnishi Hirohide, Toyoshima Itaru, Clinical and serological variation of acute reversible limbic encephalitis in women, 13th Congress of the European Federation of Neurological Societies in Florence, Italy, September 12-15, 2009.
 8. Takahashi Yukitoshi, Shigeko Nishimura, Tsunogae Hisano, Takao Emiko, Shimomura Jiro, Koide Yasumichi, Mine Jyun, Yamazaki Etsuko, Kubota Yuko, Inoue Yushi, Immune mechanisms of Rasmussen syndrome, 9th International Conference on Immunosuppression and Immunotherapy, February 4 - 6, 2010, Geneva, Switzerland.
 9. 高橋幸利、非ヘルペス性辺縁系脳炎の診断と病態解明、第10回 茨城県神経免疫フォーラム、2009年7月8日、つくば。
 10. 高橋幸利、ピギナーのためのてんかん診療の基本と最近のトピックス、第40回 岐阜エビレブション研究会、2009年9月12日、岐阜。
 11. 高橋幸利、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の臨床と病態、第4回川棚神経科学の会、2009年11月6-7日、長崎。
 12. 高橋幸利、山崎悦子、久保田裕子、美根潤、向田壮一、池上真理子、藤原建樹、国立病院機構脳炎研究高橋班、急性脳炎・脳症後の後遺症病態と抗GluRε2抗体の関連、第112回日本小児科学会学術集会、2009年4月17日-19日。
 13. 今井克美、久保田裕子、下村次郎、美根潤、高橋宏佳、大谷早苗、大谷英之、池田浩子、高橋幸利、藤原建樹、小児てんかん患者のための短期精査入院（第一報）、第112回日本小児科学会学術集会、2009年4月17日-19日。
 14. 古市康子、恵美須礼子、関真理子、石川知美、清水宏明、浅井陽、松原祥高、木下清二、高橋幸利、吉田裕慈、難治頻回部分発作重積型急性脳炎（AERRPS）と考えられた1症例、第112回日本小児科学会学術集会、2009年4月17日-19日。
 15. 田中愛子、西田吉伸、藤原充弘、新垣義夫、高橋幸利、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の1女児例、第112回日本小児科学会学術集会、2009年4月17日-19日。
 16. 木津りか、山田悠司、川口哲司、水野裕介、柳忠宏、番場正博、高橋幸利、平野幸子、抗グルタミン酸受容体抗体陽性のステロイド反応性再発性脳炎の1例、第112回日本小児科学会学術集会、2009年4月17日-19日。
 17. 今野昌俊、望月るり子、大沼歩、飯塚統、近藤健男、黒田宙、高橋幸利、抗グルタミン酸受容体抗体を認めた辺縁系脳炎疑いの親子例、第84回日本神経学会東北地方会、
 18. 大石知瑞子、長田純理、内堀歩、宮崎泰、千葉厚郎、川嶋聡子、岡田陽子、高橋幸利、髄液抗グルタミン酸受容体抗体陽性であった非ヘルペス性辺縁系脳炎の2症例、第10回東京神経免疫研究会、2009年4月24日、東京。
 19. 真部建郎、高橋幸利、痙攣発作で発症し意識障害が遷延した抗グルタミン酸受容体ε2抗体陽性脳炎の76歳剖検例、日本神経学会近畿地方会、2009年4月
 20. 田代裕一、山崎恒夫、高橋幸利、岡本幸市、当科で経験した神経細胞表面抗原に対する抗体陽性脳炎の画像所見の検討、第50回日本神経学会、2009年5月20-22日、仙台。
 21. 吉川健治、鈴木元、高橋幸利、乙訓地域における自己免疫介在性脳炎・脳症の検討、第50回日本神経学会、2009年5月20-22日、仙台。
 22. 高橋勇弥、勝山幸一、木下悟、藤中秀彦、藤田基、富沢修一、丸山茂、須田昌司、郡司哲己、高橋幸利、統合失調症様の精神症状を示した急性辺縁系脳炎の2例、第202回日本小児科学会新潟地方会、2009年5月16日、新潟。
 23. 市山高志、高橋幸利、松重武志、梶本まどか、古川漸、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎における血清 metalloproteinase-9 (MMP-9) と tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) の動態、第51回日本小児神経学会、2009年5月28-30日、米子。
 24. 高橋宏佳、今井克美、竹浪千景、高山留美子、美根潤、大谷早苗、池田浩子、久保田裕子、高橋幸利、井上有史、藤原建樹、ケトン食が著効した小児難治てんかんの1例、第51回日本小児神経学会、2009年5月28-30日、米子。
 25. 井原由紀子、友納優子、藤田貴子、井手口博、井上貴

- 仁、安元佐和、高橋幸利、廣瀬伸一、当院で経験した抗グルタミン酸レセプター抗体陽性4症例の臨床像、第51回日本小児神経学会、2009年5月28-30日、米子。
26. 大見剛、玉城邦人、高橋幸利、免疫グロブリンが効果を示した抗グルタミン酸受容体 ϵ 2 抗体陽性慢性小脳炎の1例、第51回日本小児神経学会、2009年5月28-30日、米子。
 27. 臼井大介 満田直美 細川卓利 堂野純孝 前田明彦 藤枝幹也 脇口宏、高橋幸利、身体表現性障害を合併した髄液中抗グルタミン酸受容体 δ 2 および ϵ 2 抗体陽性の急性小脳失調症の1例、第51回日本小児神経学会、2009年5月28-30日、米子。
 28. 鳥巢浩幸、花井敏男、泉 達郎、水口 雅、前垣義弘、田角 勝、岡崎富男、平林伸一、池澤 誠、高橋幸利、疋田敏之、市山高志、神山 潤、浜野晋一郎、原 寿郎、日本人急性散在性脳脊髄炎患者における多発性硬化症感受性遺伝子の検討、第51回日本小児神経学会、2009年5月28-30日、米子。
 29. 高橋幸利、久保田裕子、美根潤、西村成子、角替央野、藤原建樹、小児急性非ヘルペス性辺縁系脳炎と抗GluRe2 抗体-エピトープの意義、第51回日本小児神経学会、2009年5月28-30日、米子。
 30. 芳村勝城、今井克美、馬場好一、高橋幸利、井上有史、藤原建樹、小児てんかんの単一等価電流双極子推定法による術前評価の有用性、第51回日本小児神経学会、2009年5月28-30日、米子。
 31. 今井克美、高橋宏佳、大谷早苗、向田壮一、美根 潤、高山留美子、池上真理子、池田浩子、久保田裕子、高橋幸利、井上有史、藤原建樹、小児難治てんかんに対する食事療法の再評価、第一報) 短期効果について、第51回日本小児神経学会、2009年5月28-30日、米子。
 32. 下島圭子、杉浦千登勢、高橋宏佳、高橋幸利、久保田裕子、斎藤加代子、山本俊至、アレイ CGH で17 番染色体短腕サブテロメア異常が明らかとなった精神遅滞・てんかんの3例、第51回日本小児神経学会、2009年5月28-30日、米子。
 33. 山本明日香、清水マリ子、中村由紀子、別所文雄、高橋幸利、自己免疫性脳炎が疑われた1例、第51回日本小児神経学会、2009年5月28-30日、米子。
 34. 美根潤、高橋幸利、池上真理子、高山留美子、向田壮一、高橋宏佳、池田浩子、久保田裕子、今井克美、藤原建樹、インフルエンザ脳炎・脳症後のてんかんの臨床特徴の検討、第51回日本小児神経学会、2009年5月28-30日、米子。
 36. 向田壮一、高橋幸利、久保田裕子、井上岳彦、山田信二、Gelastie cataplexy が診断の手がかりとなった Niemann-Pick 病C型の1例、第51回日本小児神経学会、2009年5月28-30日、米子。
 38. 井原由紀子、友納優子、藤田貴子、井手口博、井上貴仁、高橋幸利、安元佐和、廣瀬伸一、抗グルタミン酸レセプター抗体が関連した小児てんかんの2症例、第19回福岡・久留米てんかん研究会、2009年6月。
 39. 永田理絵、高橋牧郎、松本慎之、武井宗展、高橋幸利、池田昭夫、非定型精神運動発作が遷延した抗グルタミン酸受容体 (GluR) ϵ 2 抗体陽性の非ヘルペス性辺縁系脳炎の一例、第90回日本神経学会近畿地方会、2009-6-20、大阪。
 40. 向田壮一、高橋幸利、久保田裕子、井上岳彦、山田信二、Epilepsia partialis continua を呈した Niemann-Pick 病C型の1例、第51回静岡小児神経研究会、2009年6月27日、浜松。
 41. 高山留美子、高橋幸利、池上真理子、向田壮一、池田浩子、今井克美、久保田裕子、馬場好一、松田一己、井上有史、夏目 淳、皮質形成異常による症候性部分てんかんの経過中に、ラスムッセン症候群の特徴を示した1症例、第2回日本てんかん学会東海・北陸地方会、2009年7月11日、名古屋。
 42. 小出泰道 高橋幸利 井上有史、トピラマートの有効性と安全性についての調査研究、第2回日本てんかん学会東海・北陸地方会、2009年7月11日、名古屋。
 43. 高田 裕、井上美智子、高橋幸利、当院重心病棟入院中の急性脳炎・脳症による重度精神・運動発達遅滞患者の後遺症について-ADL、てんかん発作、精神・運動障害の検討-、第20回小児神経学会中国・四国地方会、2009年7月11日、岡山。
 44. 美根潤、岸和子、瀬島斉、久保田裕子、高橋幸利、山口清次、ACTH 療法中に、徐脈を呈した WEST 症候群の2症例、第20回小児神経学会中国・四国地方会、2009年7月11日、岡山。
 45. 千葉悠平、勝瀬大海、高橋幸利、米田誠、山田高裕、中島智美、浅野さわこ、岸田日帯、杉山美紀子、都甲崇、平安良雄、ステロイドパルス療法により認知機能障害が改善した、抗グルタミン酸受容体 ϵ 2 抗体陽性の橋本脳症の1例、第158回神奈川県精神医学会、2009年7月?横浜。
 46. 浅尾千秋、荒木裕至、富高悦司、吉田絵里、吉松俊治、幸崎弥之助、平井俊範、山下康行、高橋幸利、グルタミン酸受容体自己抗体が陽性であった脳炎の1例、日本医学放射線学会九州地方会、2009年7月。
 47. 斎藤嘉朗、鹿庭なほ子、頭金正博、黒瀬光一、澤田純一、松永佳世子、高橋幸利、古谷博和、村松正明、外園千恵、木下茂、相原道子、池澤善郎、長谷川隆一、日本人におけるスティープンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症と相関する HLA タイプの探索 (第二報)、免疫毒性学会、2009年8月。
 48. 崎原徹裕、島袋陽子、中村 舞、矢崎 幸、喜久山至、譜久山滋、喜瀬智郎、吉村仁志、高桑 聖、當間隆也、大府正治、中村真紀、雨積涼子、嘉数健二、高橋幸利、ステロイドパルス療法が有効であった抗グルタミン酸受容体 (GluR) 抗体陽性辺縁系脳炎の1例、第69回日本小児科学会沖縄地方会、2009年9月13日。
 49. 島袋陽子、崎原徹裕、中村 舞、矢崎 幸、喜久山至、譜久山滋、喜瀬智郎、吉村仁志、高桑 聖、當間隆也、大府正治、神山 茂、村尾 弘、高橋幸利、卵巣奇形腫を伴った抗グルタミン酸受容体 (GluR) 抗体陽性辺縁系脳炎の1例、第69回日本小児科学会沖縄地方会、2009年9月13日。
 50. 高野 志保、高橋 幸利、森 寿、NMDA 受容体チャネルサブユニットに対する新たな自己抗体スクリーニング系の開発、第32回日本神経科学大会、2009年9月16日-18日、名古屋。
 51. 高橋幸利、池田浩子、山崎悦子、大谷英之、久保田裕

- 子、井上有史、鹿庭なほ子、齊藤嘉朗、相原道子、抗てんかん薬による重症薬疹に係わるパーソナルゲノムHLAの探索、日本人類遺伝学会 第54回大会、2009年9月23-26日、東京。
52. 樋口雄二郎、長谷川樹里、西平 靖、遠藤一博、諏訪園秀吾、末原雅人、高橋幸利、抗グルタミン酸受容体抗体が陽性を示しFisher-Bickerstaff症候群に類似する経過を辿った自己免疫性脳炎の一例、第187回日本神経学会九州地方会、2009年9月26日。
 53. 藤井裕樹、竹田育子、表芳夫、松島勇人、高橋幸治、高松和弘、大田泰正、高橋幸利、卵巣奇形腫に合併した非ヘルペス性辺縁系脳炎の21歳女性例、第14回日本神経感染症学会総会、2009年10月16日-17日、宇都宮市。
 54. 高橋幸利、山崎悦子、西村成子、角替央野、Meilia M. Suriadi、井上有史、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症における血液脳関門破壊の検討、第14回日本神経感染症学会総会、2009年10月16日-17日、宇都宮市。
 55. 高橋幸利、山崎悦子、西村成子、角替央野、Meilia M. Suriadi、井上有史、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症における発作 (Seizure) の臨床的検討、第14回日本神経感染症学会総会、2009年10月16日-17日、宇都宮市。
 56. 高山留美子、高橋幸利、久保田裕子、池上真理子、向田壮一、大谷英之、池田浩子、今井克美、重松秀夫、馬場好一、松田一己、てんかんの安定した経過の中でラスマッセン症候群様の経過を示した5症例の検討、第43回日本てんかん学会、2009年10月22-23日、弘前。
 57. 高山留美子、藤原建樹、池上真理子、向田壮一、大谷英之、池田浩子、今井克美、重松秀夫、久保田裕子、高橋幸利、井上有史、Dravet症候群の長期経過について、第43回日本てんかん学会、2009年10月22-23日、弘前。
 58. 高橋幸利、角替央野、西村成子、下村次郎、二階堂弘輝、美根潤、井上有史、Rasmussen症候群の責任遺伝子の検討、第43回日本てんかん学会、2009年10月22-23日、弘前。
 59. Meilia Muliati Suriadi, Takahashi Yukitoshi, Nishimura Shigeko, Tsunogae Hisano, Inoue Yushi, Dysfunction of blood-brain barrier in epileptic patients after acute encephalitis, 第43回日本てんかん学会、2009年10月22-23日、弘前。
 60. Ohtani Hideyuki, Ogiwara Ikuo, Mazaki Emi, Takahashi Yukitoshi, Yamakawa Kazuhiro, Inoue Yushi, Mice Carrying a *Scn1a* Gene Mutation, 第43回日本てんかん学会、2009年10月22-23日、弘前。
 61. 杉山修、重松秀夫、高橋幸利、井上有史、広汎性発達障害を合併するてんかん児童の知的・行動・てんかん特性、第43回日本てんかん学会、2009年10月22-23日、弘前。
 62. Suzuki Toshimitsu, Mazaki Emi, Inoue Ikuyo, Inoue Yushi, Hamano Shin-ichiro, Hirose Shinichi, Oguni Hirokazu, Osawa Makiko, Takahashi Yukitoshi, Morimoto Masafumi and Yamakawa Kazuhiro, A novel EFHC1 mutation in childhood absence epilepsy, 第43回日本てんかん学会、2009年10月22-23日、弘前。
 63. 池上真理子、高橋幸利、向田壮一、高山留美子、大谷英之、池田浩子、今井克美、重松秀夫、久保田裕子、井上有史、West症候群におけるACTH療法反復施行の検討、第1報：再投与時の発作型と有効性、第43回日本てんかん学会、2009年10月22-23日、弘前。
 64. 池田浩子、高橋幸利、今井克美、久保田裕子、重松秀夫、大谷英之、池上真理子、高山留美子、向田壮一、池田仁、小出泰道、藤原建樹、井上有史、当院におけるLamotrigineによる薬疹症例の検討、第43回日本てんかん学会、2009年10月22-23日、弘前。
 65. 井原由紀子、藤田貴子、友納優子、井手口博、井上貴仁、高橋幸利、安元佐和、廣瀬伸一、ステロイドパルス療法が著効した抗グルタミン酸レセプター抗体陽性の前頭葉てんかんの1例、第43回日本てんかん学会、2009年10月22-23日、弘前。
 66. 仙石鍊平、坊野恵子、三村秀毅、谷口洋、持尾聰一郎、松島理士、海渡信義、高橋幸利、髄液抗GluR2抗体陽性で慢性な経過を呈した難治性てんかんの23歳男性例、第43回日本てんかん学会、2009年10月22-23日、弘前。
 67. 山本 吉章、三島 信行、松田 一己、高橋 幸利、バルプロ酸による高アンモニア血症に寄与する危険因子：てんかん患者を対象とした横断研究、第19回医療薬学会年会、2009年10月24日、長崎。
 68. 藤岡哲平、水野将行、横山知世、加藤秀紀、湯浅浩之、三竹重久、高橋幸利、経過中に視神経炎、白質病変を来した非ヘルペス性急性脳炎の一例、日本神経学会東北陸地方会、2009年10月31日、名古屋。
 69. 松倉節子、相原道子、池澤優子、相原雄幸、大山宣孝、蒲原 毅、池澤善郎、高橋幸利、重症薬疹 (SJS, TEN) におけるサイトカインの経時的変化—血漿交換およびステロイドパルス療法の効果の検討、第59回日本アレルギー学会秋季学術大会、2009年秋。
 70. 蒲原 毅、相原道子、松倉節子、池澤優子、相原雄幸、大山宣孝、平和伸仁、高橋幸利、池澤善郎、中毒性表皮壊死症における血漿交換療法—当科の症例とその適応について、第30回日本アフェレンシス学会学術大会、2009年秋。
 71. 頭金正博、鹿庭なほ子、黒瀬光一、斎藤嘉朗、長谷川隆一、高橋幸利、古谷博和、松永佳世子、村松正明、木下茂、相原道子、池澤善郎、ステイブンス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死症の発症と関連するバイオマーカーの探索研究、日本臨床薬理学会、2009年12月3日、東京。
 72. 浅尾千秋、荒木裕至、富高悦司、吉松俊治、幸崎弥之助、平井俊範、山下康行、高橋幸利、グルタミン酸受容体自己抗体が陽性であった脳炎の1例、第39回神経放射線学会、2010年2月。
 73. 津田笑子、矢島秀教、豊島貴信、保月隆良、久原真、齋藤正樹、今井富裕、下濱俊、高橋幸利、抗NMDA受容体抗体が関連したと考えられる脳炎の一例、第86回日本神経学会北海道地方会、2010年3月6日、札幌。
 74. 井上英陽、渡辺大祐、宮崎秀健、黒岩義之、高橋幸利、一年後に再発したてんかんと失読、失書、失算を呈する非ヘルペス性脳炎の34歳男性例、第192回日本神経学会関東地方会 2010年3月6日。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

1. 平成21年4月14日、「免疫介在性炎症性小脳疾患の診断マーカーとしての抗グルタミン酸受容体 δ 2自己抗体迅速測定法」が職務発明に認定された、発明者:高橋幸利⇒特願2009-98435、出願:財団法人ヒューマンサイエンス振興財団.
2. 平成21年7月20日、「抗てんかん薬に

よる薬疹発症の診断マーカー及び薬疹発症の診断方法」発明者:高橋幸利、池田浩子、⇒特願2009-196090、特許出願人:財団法人ヒューマンサイエンス振興財団、出願日:平成21年8月26日.

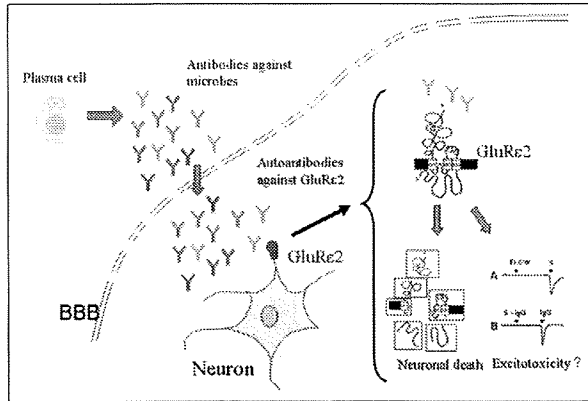
2. 実用新案登録

なし

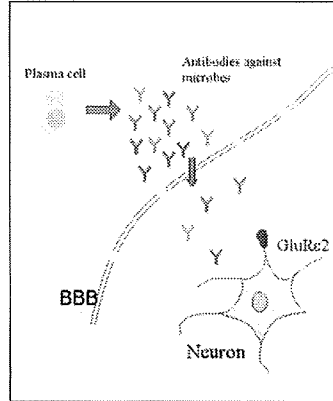
3. その他

なし

Acute stage



Chronic stage



高橋幸利, 他, ラスマ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1. 急性辺縁系脳炎・脳症における抗GluRε2抗体の関与仮説

Detection of autoantibodies to NMDA-type GluR

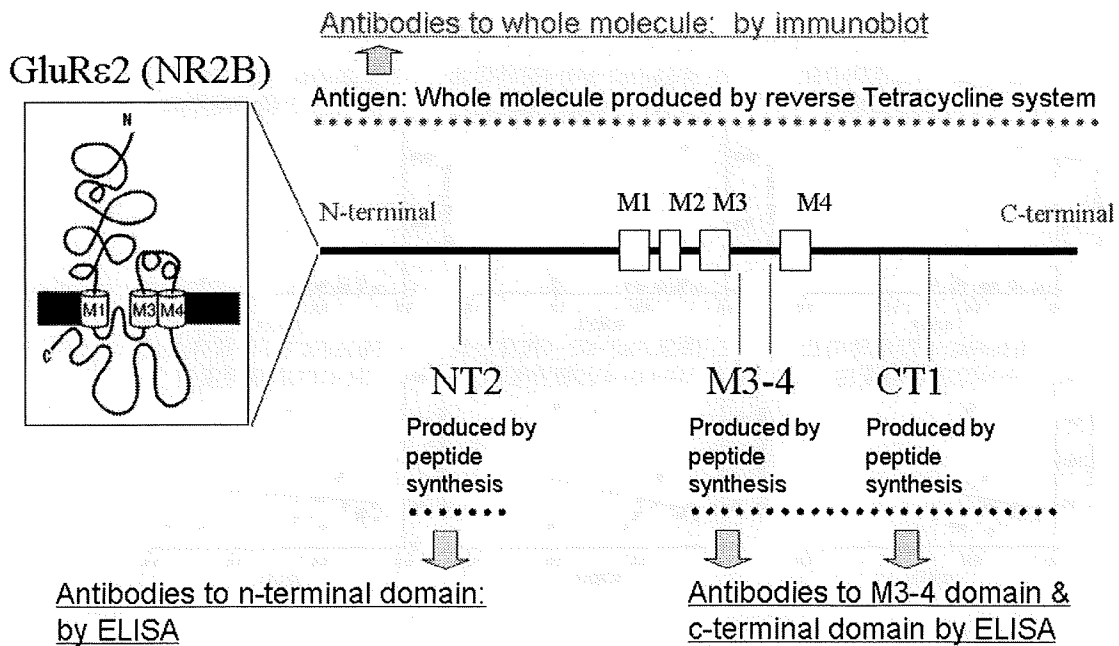


図2. GluRε2分子とエピトープの位置

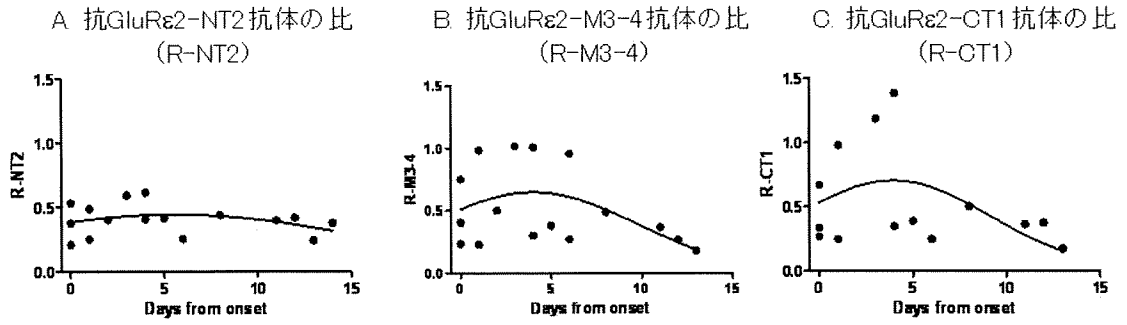


図3. 成人NPNHALEにおける各ドメイン抗体の髄液/血清比 (R)から見たBBB透過性の経過

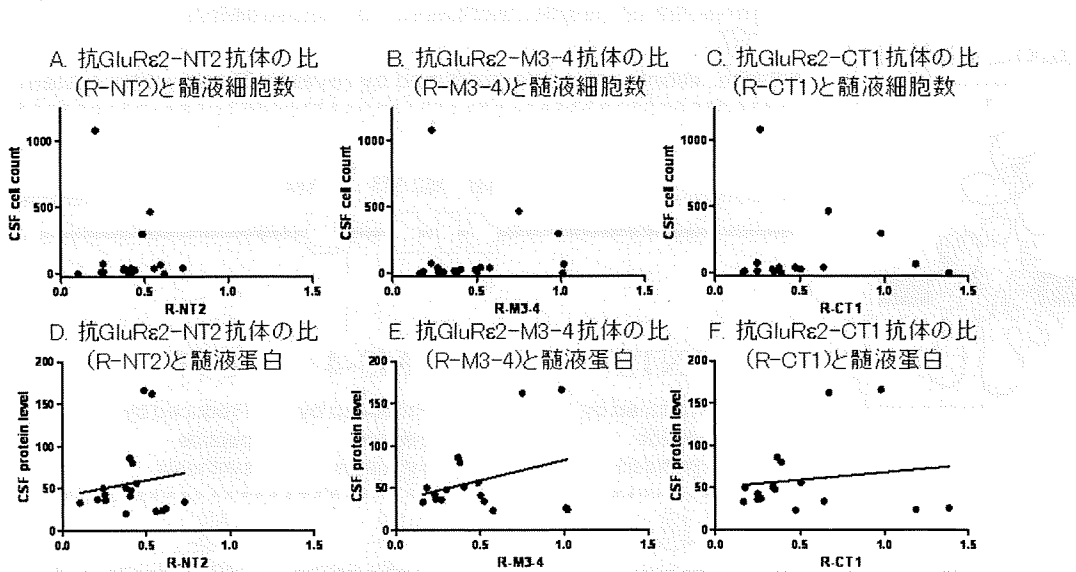


図4. 成人NPNHALEにおけるBBB透過性 (R)と髄液検査所見

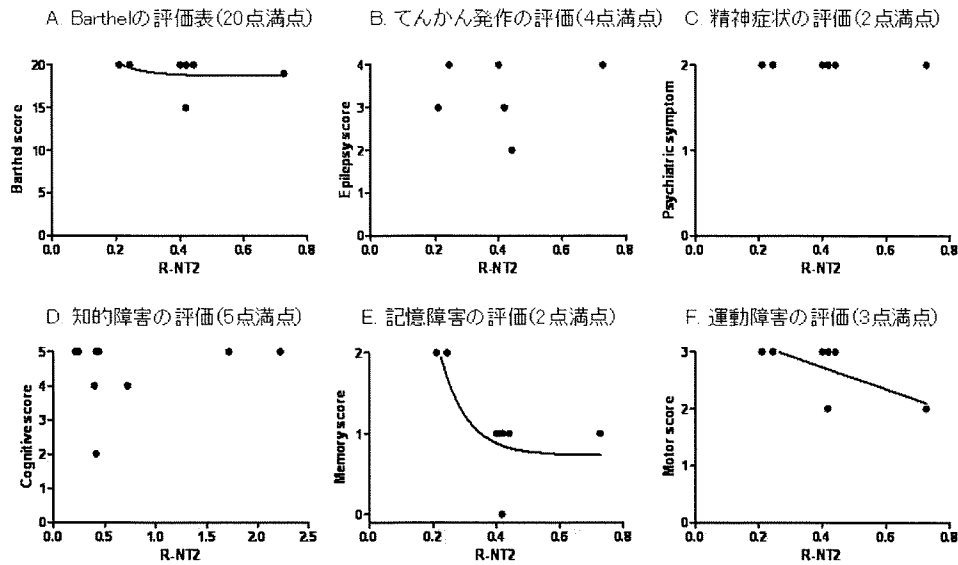


図5. 成人NPHALEにおけるBBB透過性 (R)と後遺症

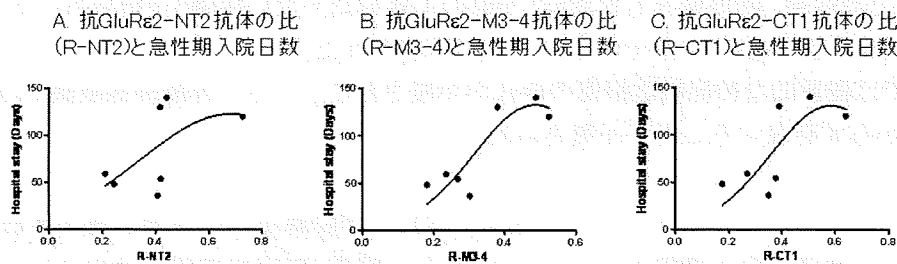


図6. 成人NPHALEにおけるBBB透過性 (R)と急性期入院日数

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎/脳症における血清neurofilamentの動態

分担研究者 市山高志

山口大学大学院医学系研究科小児科学分野教授

研究要旨

【目的】neurofilament (NF) は神経細胞を構成する主要な細胞骨格蛋白であり、NF-L、NF-M、NF-Hの3つのサブユニットからなる。髄液や血清中でのNFの上昇は神経細胞の損傷を示唆する。中でもリン酸化型NF-H (pNF-H) はプロテアーゼに抵抗性であり、神経損傷の際に安定してELISA法で検出することができる。非ヘルペス性急性辺縁系脳炎/脳症 (NHAE) における神経細胞損傷を血清中pNF-Hの動態で解析する。

【方法】対象はNHAE 26例（男性8例、女性18例；15～79歳、平均37歳）。正常対照群は健康成人41例（男性5例、女性36例；15～78歳、平均40歳）。方法は急性期および回復期（21～247病日、平均94病日）における血清pNF-H値をサンドイッチタイプのELISAキット (EnCor Biotechnology 社、USA) で測定した。検定はMann-Whitney検定、Wilcoxon検定で行った。

【成績】正常対照群の血清pNF-H値は 0.24 ± 0.15 ng/ml（平均値±標準偏差）だった。NHAE群の急性期および回復期血清pNF-H値は正常対照群に比し、有意に高値だった ($p < 0.001$, $p = 0.008$)。NHAE群の急性期および回復期血清pNF-H値が正常対照群の平均値+2SDを越えていた例数はそれぞれ8例および7例だった。また急性期・回復期ともに正常対照群の平均値+2SDを越えていた例数は4例だった。一方で急性期・回復期とも血清pNF-H値の上昇を認めない例数は16例だった。

【考察】NHAE群の一部において急性期血清pNF-H値が上昇していたことは神経細胞脱落を示唆した。また急性期だけでなく回復期における血清pNF-H値高値は、器質的な神経細胞損傷が遷延していることを示唆した。一方で急性期、回復期とも血清pNF-H値の上昇を認めない症例が約6割あったことは、神経細胞の脱落を認めないNHAEも稀ではないことが示唆された。

【結論】NHAEの一部では器質的な神経細胞損傷の存在が示唆された。一方で神経細胞破壊がほとんどないNHAEも少なからず存在することが示唆された。

A. 研究目的

neurofilament (NF) は神経細胞を構成する主要な細胞骨格蛋白であり、NF-L、NF-M、NF-Hの3つのサブユニットからなっている。NFは軸索損傷、変性、神経細胞脱落の特異的なバイオマーカーであり、髄液や血清での上昇は神経細胞損傷を示唆する。中でもリン酸化型NF-H (pNF-H) はプロテアーゼに抵抗性であり、神経損傷の際に安定してELISA法で検出することができる。過去の報告では、成人領域で多発性硬化症、水頭症、くも膜下出血、心停止後の脳障害、パーキンソン症候群、ギ

ラン・バレー症候群などで上昇が報告されている。しかし脳炎/脳症での報告は少ない。非ヘルペス性急性辺縁系脳炎/脳症 (NHAE) における神経細胞損傷を血清中pNF-Hの動態で解析する。

B. 研究方法

対象はNHAE 26例（男性8例、女性18例；15～79歳、平均37歳）。正常対照群は健康成人41例（男性5例、女性36例；15～78歳、平均40歳）。方法は急性期および回復期（21～247病日、平均94病日）における血清pNF-H値をサン

ドイツタイプのELISAキット (EnCor Biotec hnology 社、USA) で測定した。検定はMann-W hitney検定、Wilcoxon検定で行った。

(倫理面への配慮)

検体採取に際し、患者か家族の同意を得た。また結果を発表する際には氏名を含む個人が同定されるような個人情報公表しないことから本研究の対象患者の人権は擁護されるものとする。

C. 研究結果

pNF-H値の測定結果のまとめを表1に示す。正常対照群の血清pNF-H値は 0.24 ± 0.15 ng/ml (平均値±標準偏差) だった。NHALE群の急性期血清pNF-H値は中央値 0.45 ng/ml (範囲 $<0.1 - 6.21$ ng/ml) で回復期血清pNF-H値中央値 0.37 ng/ml (範囲 $<0.1 - 18.30$ ng/ml) だった。急性期および回復期血清pNF-H値は正常対照群に比し、有意に高値だった ($p < 0.001$, $p = 0.008$)。NHALE群の急性期および回復期血清pNF-H値が正常対照群の平均値+2SDを越えていた例数はそれぞれ8例および7例だった。また急性期・回復期ともに正常対照群の平均値+2SDを越えていた例数は4例だった。一方で急性期・回復期とも血清pNF-H値の上昇を認めない例数は16例だった。

D. 考察

近年NF測定は、主に成人領域の神経疾患などで報告されている。しかし脳炎/脳症での検討は少ない。過去のNFに関する報告では、微細な神経傷害の有無の診断、鑑別診断、治療効果の判定、病勢の評価や予後予測に有用とされている。本研究においてNHALE群の一部において急性期血清pNF-H値が上昇していたことは神経細胞脱落を示唆した。また急性期だけでなく回復期における血清pNF-H値高値は、器質的な神経細胞障害が遷延していることを示唆した。一方で急性期、回復期とも血清pNF-H値の上昇を認めない症例が約6割あったことは、神経細胞の

脱落を認めないNHALEも稀ではないことが示唆された。

E. 結論

NHALEの一部では器質的な神経細胞損傷の存在が示唆された。一方で神経細胞破壊がほとんどないNHALEも少なからず存在することが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kajimoto M, Ichiyama T, Ueno Y, Shiraishi M, Hasegawa M, Furukawa S. Enhancement of activated $\beta 1$ -integrin expression by prostaglandin E2 via EP receptors in isolated human coronary arterial endothelial cells: implication for the treatment of Kawasaki disease. *Inflamm Res* 2009; 58: 224-228.
2. Matsushige T, Ichiyama T, Kajimoto M, Okuda M, Fukunaga S, Furukawa S. Serial cerebrospinal fluid neurofilament concentrations in bacterial meningitis. *J Neurol Sci* 2009; 280: 59-61.
3. Motoyama M, Ichiyama T, Matsushige T, Kajimoto M, Shiraishi M, Furukawa S. Clinical characteristics of benign convulsions with rotavirus gastroenteritis. *J Child Neurol* 2009; 24: 557-561.
4. Takayanagi M, Nishimura H, Matsuzaki Y, Ichiyama T, Umehara N, Watanabe H, Kitamura T, Ohtake M. Acute encephalopathy associated with influenza C virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 554.
5. Mimaki M, Hatakeyama H, Ichiyama T, Isumi H, Furukawa S, Akasaka M, Kamei A, Komaki H, Nishino I, Nonaka I, Goto Y. Different effects of novel mtDNA G3242A and G3244A base changes adjacent to a common A3243G mutation in patients with mitochondrial disorders. *Mitochondrion* 2009; 9: 115-122.
6. Sunagawa S, Ichiyama T, Honda R, Fukunaga S, Maeba S, Furukawa S. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in perinatal asphyxia. *Brain Dev* 2009; 31: 588-593.
7. Tomochika K, Ichiyama T, Shimogori H, Sugahara K, Yamashita H, Furukawa S. Clinical characteristics of respiratory syncytial virus infection-associated acute otitis media. *Pediatr Int* 2009; 51: 484-487.
8. Ichiyama T, Ito Y, Kubota M, Yamazaki T, Nakamura K, Susumu F. Serum and cerebrospinal fluid levels of cytokines in human herpesvirus-6 encephalopathy. *Brain Dev* 2009; 31: 731-738.
9. Ichiyama T, Takahashi Y, Matsushige T, Kajimoto M, Fukunaga S, Furukawa S. Serum matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1

- levels in non-herpetic acute limbic encephalitis. J Neurol 2009; 256: 1846-1850.
10. Kawahara N, Hasegawa S, Hashimoto K, Matsubara T, Ichiyama T, Furukawa S. Characteristics of asthma attack with long-term management for bronchial asthma. Pediatr Int 2009; 51: 657-660.
 11. Aydin OF, Ichiyama T, Anlar B. Serum and cerebrospinal fluid cytokine concentrations in subacute sclerosing panencephalitis. Brain Dev in press
3. 市山高志. シンポジウム. MMP-9とTIMP-1からみた脳炎・脳症. 第14回日本神経感染症学会. 宇都宮. 2009. 10. 16-17
 4. 市山高志. 特別講演. 感染症に伴うけいれん性疾患. 第79回日本小児科学会大分地方会. 大分. 2009. 12. 6
 5. 市山高志. 特別講演. 感染症に伴う小児神経疾患トピックス. 第85回日本小児科学会香川地方会. 高松. 2009. 12. 12
 6. 市山高志. 日常診療で遭遇する発達障害+α. 第67回山口県小児科医学会学術講演会. 宇部. 2009. 12. 13

2. 学会発表

1. 市山高志, 松重武志, 梶本まどか, 友近喜代子, 白石昌弘, 古川 漸. 細菌性髄膜炎における髄液および血液中単核球サブセットの解析. 第112回日本小児科学会学術集会. 奈良. 2009. 4. 17-19
2. 市山高志, 高橋幸利, 松重武志, 梶本まどか, 古川 漸. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎における血清metalloproteinase-9とtissue inhibitor of metalloproteinase-1の動態. 第51回日本小児神経学会. 米子. 2008. 5. 28-30

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

表1. NHALEにおける血清pNF-H値

急性期上昇	8/26例(31%)
回復期上昇	7/26例(27%)
急性期・回復期とも上昇	4/26例(15%)
急性期・回復期とも正常	16/26例(62%)