

- 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、笹川睦男、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、ステイリベントール併用による血中デスマ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ε2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ε2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、「大脳白質をめぐって—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ε2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 卷 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 GluR2 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), 10<sup>th</sup> 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 Jun, 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、ビ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PILEプシー研究会、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 GluR2 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  $\epsilon$  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. 白井大介 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  $\delta$  2および  $\epsilon$  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 GluR $\epsilon$ 2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。
  35. 向田壮一、高橋幸利、久保田裕子、井上岳彦、山田信二、Gelastix 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。
  36. 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。
  37. 永田理絵、高橋牧郎、松本禎之、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)  $\epsilon$  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。
  38. 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。
  39. 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。
  40. 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。
  41. 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。
  42. 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。
  43. 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  $\epsilon$  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。
  44. 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。
  45. 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。
  46. 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、斎藤嘉朗、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ム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. 仙石錬平、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、日本神経学会東海北陸地方会、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、スティープンス・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δ2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

A) NMDA型GluR複合体抗体 (established by Dalmau)

- ① [GluR $\zeta$ 1 (NR1)+GluR $\epsilon$ 1 (NR2A)] に対する抗体
- ② [GluR $\zeta$ 1 (NR1)+GluR $\epsilon$ 2 (NR2B)] に対する抗体

B) NMDA型GluRサブユニット抗体

- ・全長サブユニットに対する抗体
  - ③ 抗GluR $\epsilon$ 2 (NR2B) 抗体
- ・サブユニットのドメインに対する抗体
  - ④ 抗GluR $\zeta$ 1 (NR1)-NT 抗体
  - ⑤ 抗GluR $\zeta$ 1 (NR1)-CT 抗体
  - ⑥ 抗GluR $\epsilon$ 2 (NR2B)-NT2 抗体
  - ⑦ 抗GluR $\epsilon$ 2 (NR2B)-M3-4 抗体
  - ⑧ 抗GluR $\epsilon$ 2 (NR2B)-CT1 抗体

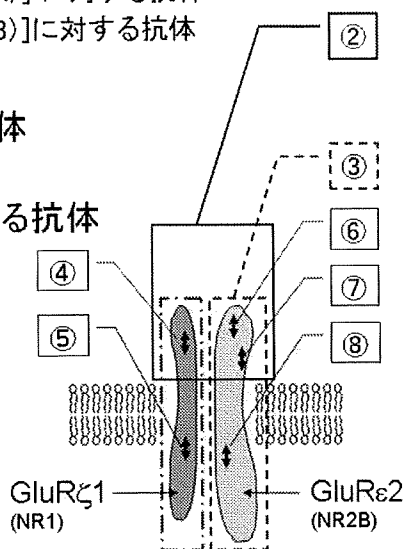


図1. NMDA型GluR サブユニット、複合体に対する抗体の分類

**Detection of autoantibodies to NMDA-type GluR**

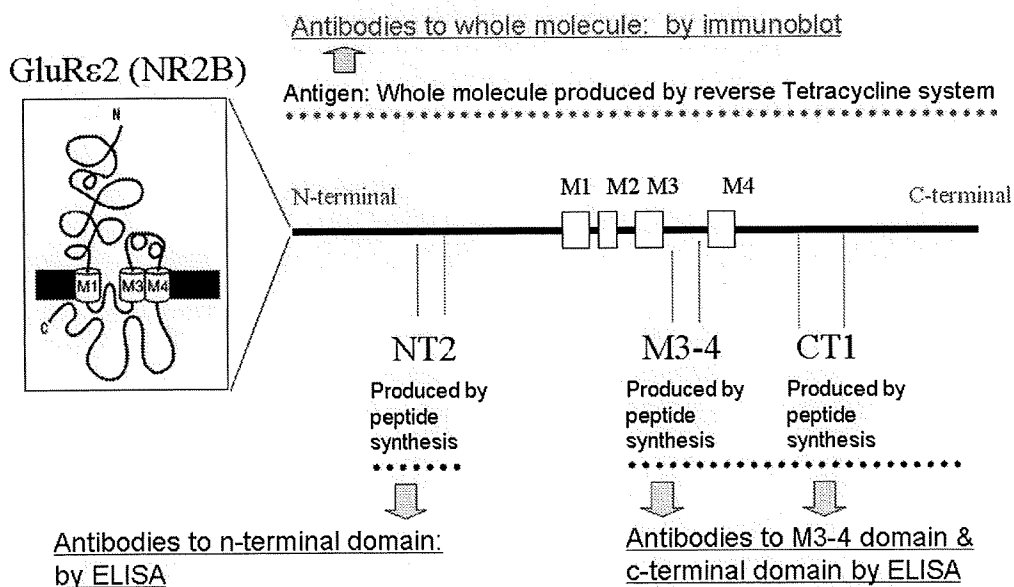


図2. GluR $\epsilon$ 2分子とドメイン抗体測定用ペプチドの位置

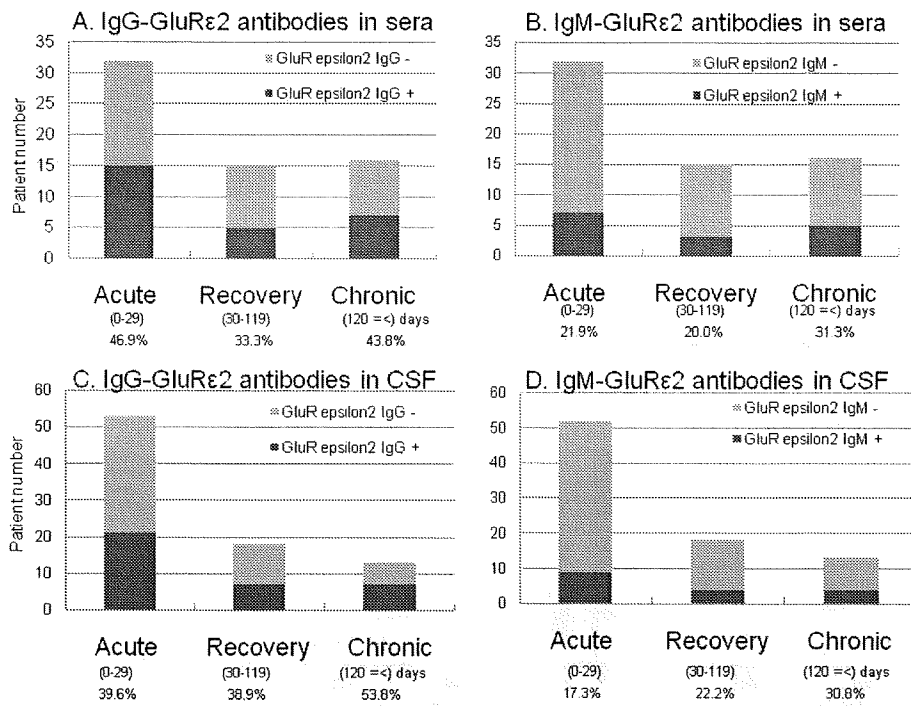


図3. 全長GluRε2分子を抗原とする抗GluRε2抗体 (immunoblot法)

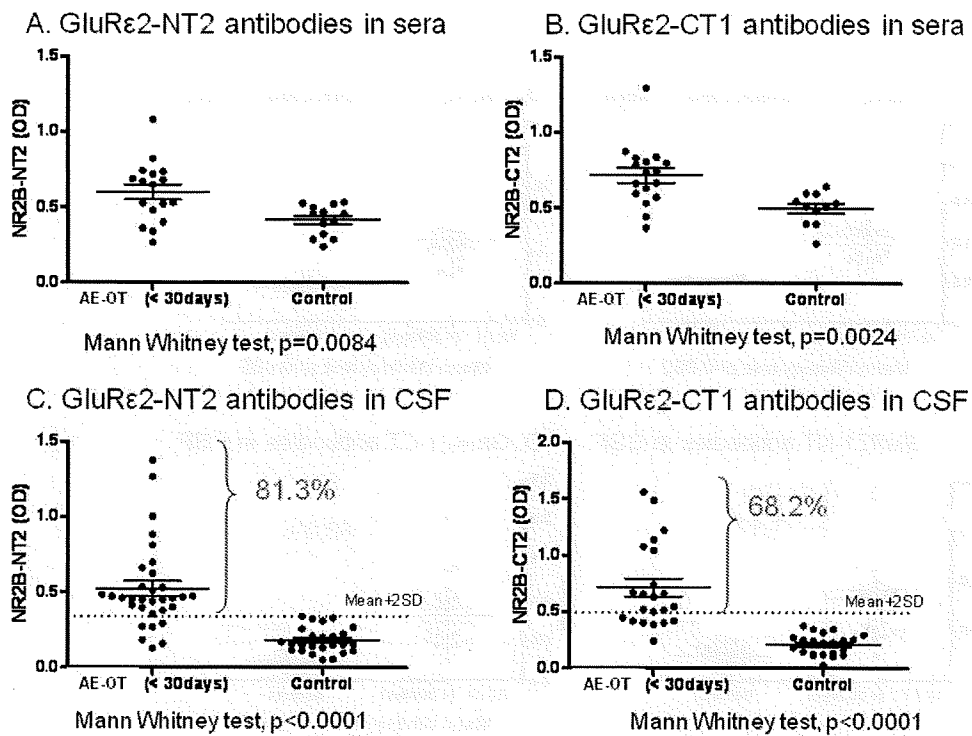


図4. GluRε2 (NR2B) 分子の各ドメインを抗原とする抗体 (ELISA)

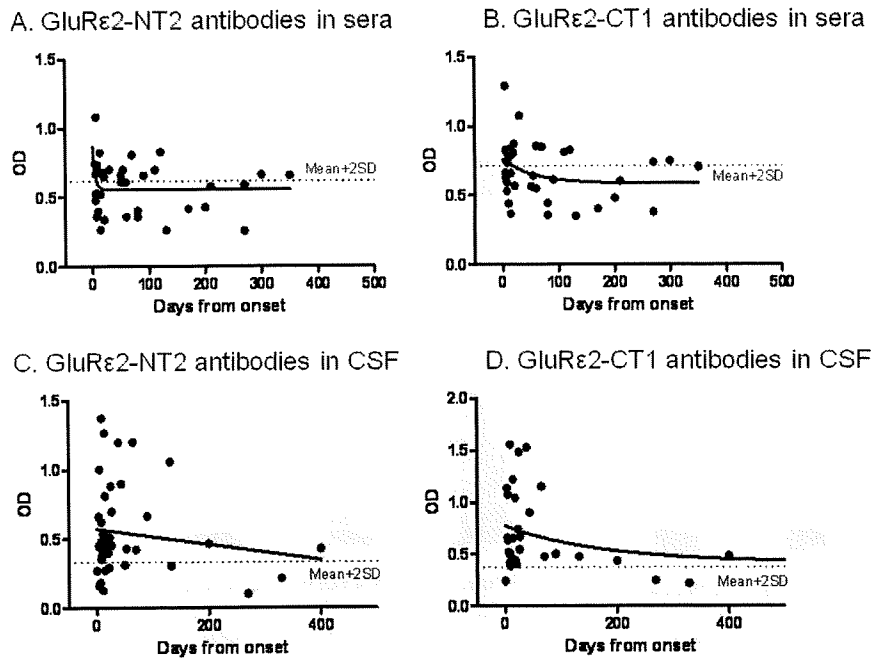


図5. GluR $\epsilon$ 2 (NR2B) 分子の各ドメインを抗原とする抗体 (ELISA) の経過

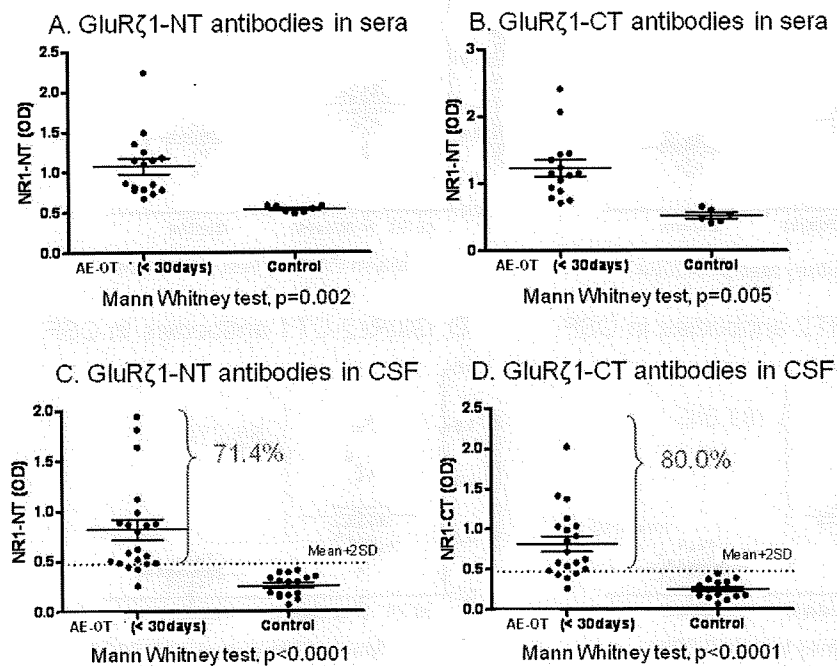


図6. GluR $\zeta$ 1 (NR1) 分子の各ドメインを抗原とする抗体 (ELISA)



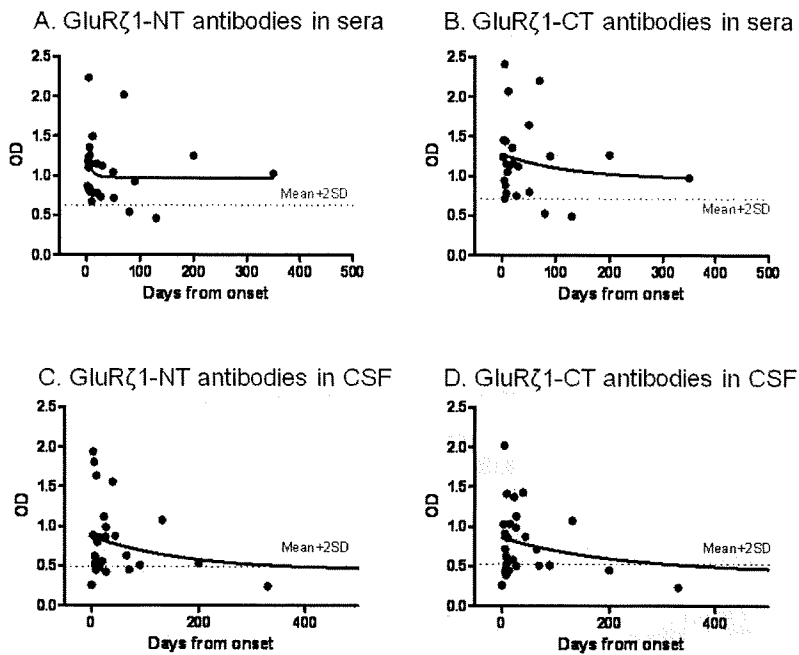


図7. GluR $\zeta$ 1 (NR1) 分子の各ドメインを抗原とする抗体 (ELISA) の経過

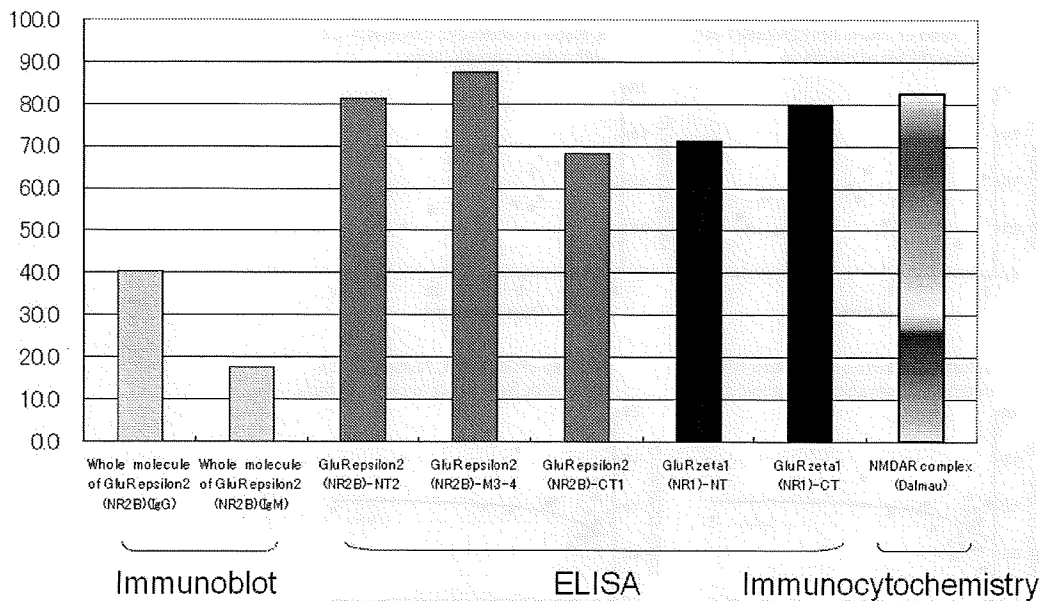


図8. AE-OT症例の急性期髄液における各抗NMDA型GluR抗体の陽性率 (%) の比較

急性期髄液							回復期-慢性期髄液						
病日	Dalmau	NT2	M3-4	CT1	NRI-NT	NRI-CT	病日	Dalmau	NT2	M3-4	CT1	NRI-NT	NRI-CT
0	+	0.270	0.267	0.243	0.257	0.263	44	+	0.900	0.911	0.904	0.875	0.873
3	+	0.660	0.974	1.137	1.940		65	+	1.200	0.898	1.165	0.622	0.716
4	+	0.450	0.592	0.661			70	+	0.420	0.471	0.490	0.453	0.510
5	+	1.004	1.125	1.075	1.807	2.021	90	+	0.555	0.532	0.504	0.509	0.514
6	-	0.451	0.554	0.519	0.521	0.435	130	-	1.058	1.191			
6	+				0.623	0.719	200	+	0.466	0.431	0.438	0.530	0.454
8	+	0.470	0.450	0.501	0.486	0.393	330	-	0.214	0.214	0.220	0.242	0.234
8	+	0.355	0.411	0.417	0.446	0.485	760	-	0.298	0.301	0.290	0.419	0.354
8	+	0.476	0.485	0.516	0.587	0.626	1800	-	0.791	0.672	0.795	0.559	0.518
8	+	0.623											
9	+	0.379	0.424	0.387	0.485	0.539							
9	+	1.374	1.650	1.560	1.636	1.413							
11	+				0.802	0.859							
11	-	0.537	0.860										
14	+	0.414	0.494	0.404	0.505	0.585							
15	+	0.812	0.964	0.959	0.952	1.037							
18	+	0.404	0.409	0.446									
23	+	0.512	0.687	0.743	1.120	1.374							
25	+	0.460											
26	+	0.461	0.456	0.548	0.363	0.388							
27	+		0.77	0.670	0.986	1.132							

陽性 > = Mean+2SD  
陰性

図9. 抗NMDA型GluR抗体各測定法 (ELISAとDalmau法) の感度比較  
Dalmau、抗NMDA受容体複合体抗体 (Dalmau法) の定性結果を示す; NT2、抗GluRε2-NT2抗体 (図1-⑥) ELISA-OD値を示す; M3-4、抗GluRε2-M3-4抗体 (図1-⑦) ELISA-OD値を示す; CT1、抗GluRε2-CT1抗体 (図1-⑧) ELISA-OD値を示す; NRI-NT、抗GluRζ1-NT抗体 (図1-④) ELISA-OD値を示す; NRI-CT、抗GluRζ1-CT抗体 (図1-⑤) ELISA-OD値を示す。

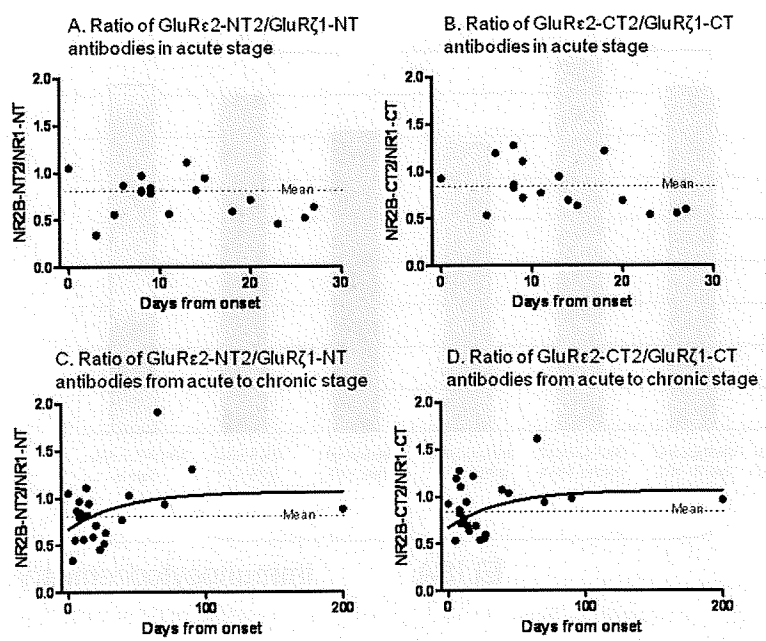


図10. 髄液抗GluR ζ1 (NRI) 抗体と抗GluRε2 (NR2B) 抗体の優位性の経過

## 急性期に橋本脳症と鑑別を要した抗NMDA受容体脳炎の34歳女性例

研究協力者 亀井 聡

日本大学医学部内科学系神経内科学分野教授

### 研究要旨

近年、脳炎に関連する種々の抗体が報告され、臨床診断に応用できるようになったが、これらの抗体測定は、一般臨床検査として行えるものではない。急性期に、橋本脳症と鑑別を要した、抗NMDA(N-Methyl-d-Aspartate)受容体脳炎の1例を経験した。【症例】34歳・女性。X年Y月1日に右半身の脱力と書字困難を、同月7日に呼吸困難を呈し、近医に救急搬送された。搬送時、発熱と意識混濁を認め、同日、当院に入院した。【入院時現症】体温 38.0℃。開眼しているが従命せず、時に意味不明な発語あり。脳神経系に異常なく、四肢麻痺や項部硬直を認めなかった。【検査所見】髄液細胞数の微増(7 /  $\mu$ l・単核球優位)のほか、髄液一般検査に異常なし。血清や髄液の培養検査や各種ウイルス抗体価に所見なく、髄液の単純ヘルペスウイルスDNA-PCRも陰性だった。甲状腺機能は正常だが、血清の抗サイログロブリン抗体 200 倍、抗マイクロゾーム抗体 12800 倍、抗TPO抗体 207 IU/ml、と高値を認めた。脳MRI では辺縁系を含め異常を認めなかった。【経過】入院時からアシクロビルとステロイドを投与したが意識障害は改善しなかった。第8病日より不随意運動が出現したため、第12病日よりガンマグロブリン大量療法を行なった。その後、意識障害と不随意運動は徐々に改善し、第79病日に独歩で退院した。入院中に施行した全身検索では、縦隔・骨盤MRIを含め、明らかな腫瘍を認めなかった。後日、抗NMDA受容体抗体の陽性と、抗NAE抗体の陰性が確認された。【考察】本患者の臨床経過は、全経過を通してみた場合には、抗NMDA受容体脳炎として典型的である。しかし、辺縁系症状を前景とし、甲状腺異常の合併を認めた場合に橋本脳症を念頭に置くことはきわめて妥当であり、本症例では病初期に抗NMDA受容体脳炎との鑑別に苦慮した。抗NMDA受容体抗体や抗NAE抗体の検索を臨床検査として行うことができる検査体制が待たれる。

研究協力者：森田昭彦・亀井 聡  
(日本大学医学部内科学系神経内科学分野)

### A. 研究目的

若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎(Acute Juvenile Female Non-Herpetic encephalitis: AJFNHE)は重篤で遷延化する脳炎・脳症であり、診断・治療上苦慮する場合も多い(亀井 聡: 神経研究の進歩 48, 827-836, 2004)。さらに、卵巣奇形腫との関連も示唆されている(Dalmau J, et al: Ann Neurol 61: 25-36,

2007)。近年、脳炎に関連する種々の抗体が報告され、臨床診断に応用できるようになった。急性期に橋本脳症と鑑別を要した、抗NMDA受容体脳炎例を報告し、現在の急性脳炎・脳症の早期診断の現状を考察する。

### B. 研究方法

症例の臨床症状と各種臨床検査、画像所見、治療経過を併せ検討した。

(倫理面への配慮)

報告について、患者本人から承諾を取るとと

もに、報告・発表に関して、患者個人が特定できないように配慮した。

### C. 研究結果

症例は34歳の女性、主訴は発熱と意識障害。X年Y月1日に右半身の脱力と書字困難を呈し、近医を受診し自宅療養を指示されていた。同月7日に呼吸困難感を訴え、近医に救急搬送された。搬送時、発熱と意識の混濁を認め、同日、当院に紹介入院した。入院時、頻脈と発熱を認めるほかは一般身体所見に異常なし。神経所見では、開眼しているが、従命せず、時に意味不明な発語を認めた。脳神経系に異常なく、四肢麻痺や項部硬直を認めなかった。

髄液検査では、髄液細胞数の微増 ( $7/\mu\text{l}$ ・単核球優位) のほか、髄液一般検査に異常なし。血清や髄液の培養検査や各種ウイルス抗体価に所見なく、髄液の単純ヘルペスウイルスDNA-PCRも陰性だった。甲状腺機能は正常だが、血清の抗サイログロブリン抗体 200 倍、抗マイクログロブリン抗体 12800 倍、抗TPO抗体 207 IU/ml、と高値を認めた。脳MRI では辺縁系を含め異常を認めなかった。脳波は $\beta$ 波が主体で発作波を認めなかった。入院時からアシクロビルと橋本脳症を念頭に置きステロイドを投与した。しかし、意識障害は改善せず、第8病日より不随意運動が出現したため、抗NMDA受容体脳炎を考慮し第12病日よりガンマグロブリン大量療法を行なった。その後、意識障害と不随意運動は徐々に改善し、第79病日に独歩で退院した。入院中に施行した全身検索では、縦隔・骨盤MRIを含め、腫瘍を認めなかった。第66病日にNMDA受容体のNR1-NR2 heteromerに対する抗体(抗NMDA受容体抗体)の陽性が、第77病日にamino (NH(2))-terminal of  $\alpha$ -enolase に対する抗体(抗NAE抗体)の陰性が確認された。

### D. 考察

米田らの、橋本脳症25例の検討(Yoneda M, et al: J Neuroimmunol 185: 195-200, 2007)では、急性脳症型を呈したものが19例あり、そのうち、抗NAE抗体陽性が74%と報告している。全例で意識障害を認め、81%例で痙攣、69%で認知機能障害や精神症状を認めた。50%で何らかの不随意運動を認め、その内訳は、myoclonusが50%、chorea様の不随意運動が30%だった。一方、Dalmauらの抗NMDA受容体脳炎100例の検討(Dalmau J, et al: Lancet Neurol 7: 1091-1098, 2008)では、86%で感冒前駆を認め、77%で精神症状を、88%で意識障害を、76%で痙攣を認めたと報告している。不随意運動を86%で認め、その中で、特に、口囲顔面の不随意運動を64%に認め特徴的であったとしている。抗NMDA受容体脳炎との類似性を指摘したAJFNHEの全国調査(Kamei S, et al: Inter Med 48: 673-679, 2009)において、抗甲状腺抗体陽性などの甲状腺異常を認めたものは、90例中1例のみであり、抗NMDA受容体脳炎において甲状腺異常の合併は少ないと考えられた。病初期に、感冒前駆を伴わず、辺縁系症状を前景とし、甲状腺異常の合併を認めた場合に、抗体検査なしで、臨床的に抗NMDA受容体脳炎と橋本脳症を鑑別することはきわめて困難であり、本症例では、経過中にみられた口囲顔面と上肢の不随意運動が抗NMDA受容体脳炎を疑うのに有用であった。

### E. 結論

病初期に、橋本脳症との鑑別を要した抗NMDA受容体脳炎の1例を報告した。抗NMDA受容体抗体や抗NAE抗体は、急性脳炎や脳症の鑑別に非常に有用であるが、現時点においては臨床検査として行うことができず、これらの抗体の検索を臨床検査として行うことができる検査体制が待たれる。

## F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

#### <原著論文>

1. Kamei S, Hara M, Serizawa K, Murakami M, Mizutani T, Ishiburo M, Kawahara R, Takagi Y, Ogawa K, Yoshihashi H, Shinbo S, Suzuki Y, Yamaguchi M, Morita A, Takeshita J, Hirayanagi K: Executive dysfunction Using Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 23(4), 566-573, 2008.
2. Suzuki K, Miyamoto T, Miyamoto M, Okuma Y, Hattori N, Kamei S, Yoshii F, Utsumi H, Iwasaki Y, Iijima M, Hirata K: Excessive daytime sleepiness and sleep episodes in Japanese patients with Parkinson's disease. *Journal of The Neurological Sciences* 271(1-2), 47-52, 2008.
3. Serizawa K, Kamei S (correspondence author), Morita A, Hara M, Mizutani T, Yoshihashi H, Yamaguchi M, Takeshita J, Hirayanagi K: Comparison of quantitative EEGs between Parkinson's disease and age-adjusted normal controls. *Journal of Clinical Neurophysiology* 25(6), 361-366, 2008.
4. Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto T, Okuma Y, Hattori N, Kamei S, Yoshii F, Utsumi H, Iwasaki Y, Iijima M, Hirata K: Correlation between depressive symptoms and nocturnal disturbances in Japanese patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 15, 15-19, 2009.
5. Taira N, Kamei S (correspondence author), Morita A, Ishihara M, Miki K, Shiota H, Mizutani T: Predictors of prolonged clinical course in adult patients with herpes simplex virus encephalitis. *Internal Medicine* 48, 89-94, 2009.
6. Ishihara M, Kamei S (correspondence author), Taira N, Morita A, Miki K, Naganuma T, Minami M, Shiota H, Hara M, Mizutani T: Hospital-based study of prognostic factors in adult patients with acute community-acquired bacterial meningitis in Tokyo, Japan. *Internal Medicine* 48, 295-300, 2009.
7. Kamei S, Taira N, Ishihara M, Sekizawa T, Morita A, Miki K, Shiota H, Kanno A, Suzuki Y, Mizutani T, Itoyama Y, Morishima T, Hirayanagi K: Prognostic Value of Cerebrospinal Fluid Cytokine Changes in Herpes Simplex Virus Encephalitis. *Cytokine* 46, 187-193, 2009.
8. Kamei S, Kuzuhara S, Ishihara M, Morita A, Taira N, Togo M, Matsui M, Ogawa M, Hisanaga K, Mizutani T, Kuno S: Nationwide Survey of Acute Juvenile Female Non-Herpetic Encephalitis in Japan-Relationship to Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis-. *Internal Medicine* 48, 673-679, 2009.

9. Kamei S, Morita A, Tanaka N, Matsuura M, Moriyama M, Kojima T, Arakawa Y, Matsukawa Y, Mizutani T, Sakai T, Oga K, Ohkubo H, Matsumura H, Hirayanagi K: Relationships between quantitative-electroencephalographic alterations and severity of hepatitis C based on liver biopsy in interferon-treated patients. *Internal Medicine* 48: 975-980, 2009.
- 10) Okuma Y, Kamei S, Morita A, Yoshii F, Yamamoto T, Hashimoto S, Utsumi H, Hatano T, Hattori N, Matsumura M, Takahashi K, Nogawa S, Watanabe Y, Miyamoto T, Miyamoto M, Hirata K: Fatigue in Japanese patients with Parkinson's disease: A study using Parkinson fatigue scale. *Movement Disorders* 24(13): 1977-1983, 2009.
- 11) Morita A, Kamei S (correspondence author), Serizawa K, Mizutani T: The relationship between slowing EEGs and the progression of Parkinson's disease. *Journal of Clinical Neurophysiology* 26(6): 426-429, 2009.

#### <プロシーディング>

- 1) 亀井 聡: ヘルペス脳炎治療における副腎皮質ステロイド薬の併用。「第14回ヘルペス感染症フォーラム」PROCEEDINGS, pp28-32, マックヤン・ヘルスケア, 東京, 2008.
- 2) 亀井 聡: 若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎 (Acute Juvenile Female Non-Herpetic Encephalitis: AJFNHE) (シンポジウム: ADEMおよび小児/若年女性に好発し痙攣重積を特徴とする急性非ヘルペス性脳炎特殊型). *Neuroinfection* 13(1), 79-84, 2008.
- 3) 亀井 聡: 若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎 (AJFNHE) との関係・異同 [シンポジウム: 抗-N-Methyl-D-Aspartate Receptor (NM DAR) 脳症]. *臨床神経学* 48(11), 916-919, 2008.
- 4) 亀井 聡: 単純ヘルペス脳炎の治療 (シンポジウム: 神経感染症の治療 Up to Date), *Neuroinfection* 14(1) (印刷中).
- 5) 亀井 聡: 若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎 (Acute Juvenile Female Non-Herpetic Encephalitis: AJFNHE) -全国調査の報告-(ワークショップ: 若年女性に好発する脳炎). *Neuroinfection* 14(1) (印刷中).
- 6) 亀井 聡: パーキンソン病における定量的脳波周波数解析 (シンポジウム: パーキンソン病の脳波). *日本薬物脳波学会雑誌* (印刷中).

#### <総説>

- 1) 鈴木 裕, 亀井 聡: 新版 処方計画法. 化膿性髄膜炎. *総合臨床* 57 (増刊), 1366-1367, 2008.
- 2) 鈴木 裕, 亀井 聡: 新版 処方計画法. 結核性髄膜炎・真菌性髄膜炎. *総合臨床* 57 (増刊), 1370-1372, 2008.
- 3) 亀井 聡, 原 元彦, 芹澤 寛, 村上正人, 水谷智彦, 石風呂素子, 川原律子, 高木有紀子, 小川克彦, 吉橋廣一, 新保 暁, 鈴木 裕, 山口 舞, 森田昭彦, 竹下 淳, 平柳 要: 論文紹介. パーキンソン病における遂行機能障害の「遂行機能障害症候群の行動評価 (Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome: BADS)」を用いた分析. *日大医誌* 67(3), 194, 2008.

- 4) 亀井 聡: My Research. パーキンソン病の遂行機能障害におけるBehavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS)を用いた分析. PD Today 25, 17, 2008.
- 5) 亀井 聡: Topics. ヘルペス脳炎治療における副腎皮質ステロイド薬の併用. Herpes Management 12(1), 5, 2008.
- 6) 亀井 聡: 基礎研究の新たな方向性を解く. 疾患説明Overview. 単純ヘルペス脳炎. 実験医学 27(3), 453-457, 2009.
- 7) 亀井 聡: 成人細菌性髄膜炎の治療. 日本集中治療医学会雑誌 16, 7-10 2009.
- 8) 亀井 聡: 若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎. 神経内科 70, 80-86, 2009 (印刷中).
- 9) 三木健司, 亀井 聡: 急性非ヘルペス脳炎の病態と治療. 日本医事新報 4459: 2009 (印刷中).
- 10) 亀井 聡: 髄膜炎・脳炎の診断・治療ガイドラインとその活用. 医学のあゆみ 231: 20-28, 2009.
- 11) 森田昭彦, 亀井 聡: 細胞内抗原認識抗体陽性辺縁系脳炎. BRAIN and NERVE: 2010 (印刷中).
- 12) 亀井 聡: 単純ヘルペスウイルス脳炎. Clinical Neuroscience 28: 2010 (印刷中).
- 13) 亀井 聡: 神経内科の病気のすべて. 18神経感染症の治療. からだの科学 265: 2010 (印刷中).

<著書>

- 1-1) 亀井 聡: 細菌性髄膜炎. 内科学第9版(矢崎義雄, 小俣政男, 水野美邦ほか編). pp. 1819-1821, 朝倉書店, 東京, 2007.
- 1-2) 亀井 聡: 結核性髄膜炎. 内科学第9版(矢崎義雄, 小俣政男, 水野美邦ほか編). pp. 1822, 朝倉書店, 東京, 2007.
- 1-3) 亀井 聡: 脳膿瘍. 内科学第9版(矢崎義雄, 小俣政男, 水野美邦ほか編). pp. 1822- 1823, 朝倉書店, 東京, 2007.
- 1-4) 亀井 聡: 静脈洞感染症. 内科学第9版(矢崎義雄, 小俣政男, 水野美邦ほか編). pp. 1823, 朝倉書店, 東京, 2007.
- 1-5) 亀井 聡: 脊髄硬膜外膿瘍. 内科学第9版(矢崎義雄, 小俣政男, 水野美邦ほか編). pp. 1823-1824, 朝倉書店, 東京, 2007.
- 1-6) 亀井 聡: その他の細菌感染症. 内科学第9版(矢崎義雄, 小俣政男, 水野美邦ほか編). pp. 1824, 朝倉書店, 東京, 2007.
- 2) 亀井 聡: 細菌性髄膜炎の治療ガイドライン. Annual Review 神経2008, pp. 109-115, 中外医学社, 東京, 2008.
- 3) 鈴木 裕, 亀井 聡: 髄膜炎・脳炎. 病気と薬パーフェクトBook 2008, pp. 1222-1228, 南山堂, 東京, 2008.
- 4) 吉橋廣一, 亀井 聡: 09 Case: 頭痛と発熱を主訴に来院した35歳女性. 専門医を目指すケース・メソッド・アプローチ 6. 神経疾患 Neurological Diseases (鈴木則宏編), pp. 86-96, 日本医事新報社, 東京, 2008.
- 5) 亀井 聡: 慢性および再発性髄膜炎. ハリソン内科学(原著第17版) vol. 2 (日本語版) (監修: 福井次矢, 黒川清), pp. メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京 (印刷中).
- 6) 原 元彦, 亀井 聡: 細菌性髄膜炎の最新の抗菌薬の選択は. EBM 神経疾患の治療 2009-2010 (岡本幸一, 棚橋

紀夫, 水澤英洋 編), 中外医学社, 東京 (印刷中).

1. 学会発表

<シンポジウム>

- 1) 亀井 聡: 急性細菌性髄膜炎治療ガイドライン-成人例の治療(イブニングセミナー). 第12回日本神経感染症学会, 福岡, 2007, 10.
- 2) 亀井 聡: 中枢神経系感染症と微生物検査 (シンポジウム: 救急医療現場からみた微生物検査へのニーズ) 第19回日本臨床微生物学会, 東京, 2008. 1.
- 3) 亀井 聡: 本邦における若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎の実態. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 平成19年度合同シンポジウム, 東京. 2008. 2.
- 4) 亀井 聡: 細菌性髄膜炎. 第19年度 日本神経学会生涯教育講演会, 名古屋, 2008. 3.
- 5) Kamei S: Relationship between Anti-NMDAR Encephalitis and Acute Juvenile Female Non-Herpetic Encephalitis (AJFNHE). The 49th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology [Symposium Anti-N-Methyl- D-Aspartate Receptor (NMDAR) Encephalitis (Encephalopathy)], Yokohama, 2008. 5.
- 6) 亀井 聡: 神経感染症のガイドラインとその先の展望 (特別講演). 第22回日本神経救急学会総会, 東京, 2008. 6.
- 7) 亀井 聡: 単純ヘルペス脳炎 (HSVE) の治療 (シンポジウム). 第13回日本神経感染症学会, 東京, 2008, 10.
- 8) 亀井 聡: 若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎 (acute juvenile female non-herpetic encephalitis: AJFNHE)-全国調査の報告-(ワークショップ). 第13回日本神経感染症学会, 東京, 2008, 10.
- 9) 亀井 聡: パーキンソン病における定量的脳波周波数解析 (シンポジウム: パーキンソン病の脳波), 第12回日本薬物脳波学会, 釧路, 2009.
- 10) 亀井 聡: 単純ヘルペス脳炎における診療ガイドラインとその後の進展(セミナー). 第14回日本神経感染症学会, 宇都宮, 2009.

<一般演題>

- 1) 石原正樹, 森田昭彦, 亀井 聡, 小川雅文, 葛原茂樹, 松井 真, 久永欣哉: 中枢神経系感染症の疫学調査-若年女性に好発する非ヘルペス性急性脳炎の全国調査 第1報-. 第3回 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「神経疾患の診断・治療・予防に関する包括的臨床研究班」(主任研究者: 久野貞子) 班員会議. 東京, 2008. 1. 19.
- 2) 小川克彦, 原 元彦, 大石 実, 亀井 聡, 水谷智彦: 外転神経麻痺を呈した脳幹梗塞の検討. 第33回日本脳卒中学会. 2008, 3.
- 3) 高橋 栄, 小島卓也, 金野倫子, 齊藤 勉, 亀井 聡, 内山 真: 探索眼球運動を中間表現型とした統合失調症の相関研究. 第482回日大医学会例会.

- 東京, 2008. 3. 1.
- 4) 菅野 陽, 芹澤 寛, 三木健司, 亀井 聡, 水谷智彦: PA M/BPで一時的軽快するも再増悪を認め、VCMの追加投与により軽快したPISP髄膜炎の70歳女性. 第184回日本神経学関東地方会. 東京, 2008. 3. 1.
  - 5) 小川克彦, 芹澤 寛, 亀井 聡, 水谷智彦: MRIで一側側頭葉皮質に限局した異常信号を認め、意識消失発作で発症した非ヘルペス性急性脳炎の1例. 第22回城北てんかん研究会. 東京, 2008. 3. 6.
  - 6) 水谷智彦, 本間 琢, 上原健司, 亀井 聡, 鈴木 裕, 原元彦, 垣見重雄: Familial parkinsonism and dementia with ballooned neurons, argyrophilic neuronal inclusions, atypical neurofibrillary tangles, tau-negative astocytic fibrillary tangles, and Lewy bodies further observations. 第89回関東臨床神経病理懇話会, 東京, 2008. 3. 15.
  - 7) 亀井 聡, 原元彦, 芹澤 寛, 森田昭彦, 石風呂素子, 川原律子, 村上正人, 水谷智彦: BADS (Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome)によるパーキンソン病の遂行機能障害に対する要因別分析. 日本大学学術フロンティア推進事業「認知・記憶・行動の脳内メカニズム」平成19年度研究会. 東京, 2008. 3. 22.
  - 8) Mizutani T, Takeshi I, Ozawa T, Kakemi S, Honma T, Uehara K, Kamei S, Suzuki Y, Hara M: Familial parkinsonism and dementia with ballooned neurons, argyrophilic neuronal inclusions, atypical neurofibrillary tangles, and Lewy bodies—further observations—. The 9th European Congress of Neuropathology, Athens, Greece, 2008. 5. 9.
  - 9) 亀井 聡, 原元彦, 芹澤 寛, 森田昭彦, 水谷智彦: パーキンソン病(PD)における遂行機能障害(ExD)のBADSによる各要素の検討. 第49回日本神経学会総会. 東京, 2008. 5. 16.
  - 10) 森田昭彦, 芹澤 寛, 亀井 聡, 水谷智彦: パーキンソン病におけるHoehn-Yahr stage (H&Y)と脳波の徐波化との関連性についての検討. 第49回日本神経学会総会. 東京, 2008. 5. 17.
  - 11) 大熊泰之, 亀井 聡, 森田昭彦, 吉井文均, 山元・正, 橋本しをり, 内海裕也, 平田幸一, 服部信孝, 高橋一司, 野川 茂: パーキンソン病における疲労の検討. 第49回日本神経学会総会. 東京, 2008. 5. 15.
  - 12) 原元彦, 亀井 聡, 水谷智彦, 塩田宏嗣, 小川克彦, 吉田行弘: Parkinson病の遂行機能障害に関する検討: BADSとFABの下位検査の比較. 第45回日本リハビリテーション医学会学術集会, 横浜, 2008. 6. 4.
  - 13) Kuno S, Kamei S, Kuzuhara S, Ogawa M, Matui M, Hisanaga K, Ishihara M, Morita A, Mizutani T: Nation-wide survey for severe encephalitis of unknown etiology with prolonged clinical course in Japan. The 12th International Congress of Parkinson's disease and Movement Disorders, Chicago, USA, 2008. 6. 23.
  - 14) 亀井 聡, 平良直人, 石原正樹, 三木健司, 森田昭彦, 糸山泰人, 水谷智彦: 単純ヘルペス脳炎(HSVE)の髄液サイトカインの動態に対する転帰および治療との関連. 第26回日本神経治療学会総会, 横浜, 2008. 6. 27.
  - 15) 小川克彦, 亀井 聡, 水谷智彦: Gabapentinの投与により異常感覚が軽減した延髄外側症候群の男性例. 第26回日本神経治療学会総会, 横浜, 2008. 6. 27.
  - 16) 竹下 淳, 吉橋廣一, 三木健司, 亀井 聡, 水谷智彦: 硬膜移植後20年を経て発症したCreutzfeldt-Jakob病の29歳女性例. 第186回日本神経学会関東地方会, 東京, 2008. 9. 6.
  - 17) 菅野 陽, 芹澤 寛, 三木健司, 亀井 聡, 水谷智彦: 無菌性髄膜炎を合併した再発性多発軟骨炎の1症例. 第13回日本神経感染症学会総会, 東京, 2008. 10. 11.
  - 18) 石原正樹, 田中寅彦, 平良直人, 森田昭彦, 菅野 陽, 山口 舞, 市原和明, 石川晴美, 小川克彦, 塩田宏嗣, 原元彦, 亀井 聡, 早川 智, 清水一史, 水谷智彦: Mollaret髄膜炎の髄液サイトカイン・ケモカインの定量に関する研究. 第13回日本神経感染症学会総会, 東京, 2008. 10. 11.
  - 19) 平良直人, 田中寅彦, 石原正樹, 三木健司, 南 正之, 東郷将希, 芹澤 寛, 菅野 陽, 亀井 聡, 清水一史, 早川 智, 水谷智彦: 再発熱を呈した肺炎球菌性髄膜炎におけるサイトカインの動態. 第13回日本神経感染症学会総会, 東京, 2008. 10. 11.
  - 20) 菅野 陽, 芹澤 寛, 三木健司, 亀井 聡, 水谷智彦: bラクタマーゼ産生アモキシシリン/クラバン酸耐性インフルエンザ菌(BLPACR)による細菌性髄膜炎の36歳女性例. 第187回日本神経学会関東地方会, 東京, 2008. 11. 29.
  - 21) 塩田宏嗣, 原元彦, 亀井 聡, 水谷智彦: 院外心停止蘇生後症例のBurst Suppression (BS)所見についての一考察. 第38回日本臨床神経生理学会総会. 神戸, 2009. 11. 13.
  - 22) 亀井 聡, 石原正樹, 森田昭彦, 久野貞子, 小川雅文, 葛原茂樹, 松井 真, 久永欣哉: 中枢神経系感染症の疫学調査-若年女性に好発する非ヘルペス性急性脳炎の全国調査 第2報: 女性例と男性例の臨床像の対比-. 第4回厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「神経疾患の診断・治療・予防に関する包括的臨床研究班」(主任研究者: 久野貞子)班員会議. 東京, 2008. 11. 29.
  - 23) 亀井 聡, 石原正樹, 森田昭彦, 久野貞子, 小川雅文, 葛原茂樹, 松井 真, 久永欣哉: 若年女性に好発する非ヘルペス性急性脳炎の全国調査: 女性例と男性例の臨床像の比較-. 厚生労働科学研究費. 平成20度「急性脳炎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」班会議. 東京, 2008. 12. 5.
  - 24) 藤岡和美, 大石 実, 亀井 聡, 矢野希世志, 竹本明子, 高橋元一郎, 藤岡 彰: 片頭痛患者におけるflow-mediated vasodilationとniroglycerin-mediated vasodilation. 第106回日本内科学会総会, 東京, 2009. 4. 10-12.
  - 25) 亀井 聡, 芹澤 寛, 森田昭彦, 水谷智彦: パーキンソン病の遂行機能障害における脳波徐波化の局在. 第50回日本神経学会総会. 仙台, 2009. 5. 20-22.
  - 26) 森田昭彦, 亀井 聡, 芹澤 寛, 水谷智彦: パーキンソン病における認知機能障害と脳波の関連. 第50回日本神経学会総会. 仙台, 2009. 5. 20-22.
  - 27) 大石 実, 藤岡和美, 亀井 聡, 水谷智彦: Leukoariosisと脈波伝播速度-ラクナ梗塞患者での検討-. 第50回日本神経学会総会. 仙台, 2009. 5. 20-22.
  - 28) 本間 琢, 佐野 誠, 菅野 陽, 尾花ゆかり, 三木健司, 石原直樹, 田村正人, 亀井 聡, 根本則道, 水谷智彦: 黒質・青斑変性、老人斑多発、扁桃体主体の $\alpha$ シヌクレイン陽性神経細胞出現を特徴とする認知症を伴

うパーキンソニズムの剖検例. 第50回日本神経病理学会総会, 香川, 2009. 6.

- 29) 原 誠, 平良直人, 芹澤 寛, 南 正之, 亀井 聡: インフルエンザ感染後に発症した急性小脳失調の16歳女性例. 第189回日本神経学会関東地方会, 東京, 2009. 6.
- 30) 小川克彦, 亀井 聡, 水谷智彦: 頭痛・霞視を呈し腰椎腹腔シャントにより症状が改善した特発性頭蓋内圧亢進症の1例. 第27回日本神経治療学会総会, 熊本, 2009. 6.
- 31) 菅野 陽, 芹澤 寛, 南 正之, 亀井 聡, 水谷智彦: 健常高齢者に発症したトキソプラズマ脳炎の81歳女性例. 第190回日本神経学会関東地方会, 東京, 2009. 9.
- 32) 藤岡和美, 大石 実, 亀井 聡, 矢野希世志, 藤井元彰, 竹本明子, 高橋元一郎, 藤岡 彰: FMDとbrachial artery diameter (BAD)間、NMDとBAD間にみられた逆

相関. 第21回日本超音波学会関東甲信越地方会, 東京, 2009. 11.

33. 石原正樹, 田中寅彦, 平良直人, 森田昭彦, 原誠, 菅野 陽, 山口 舞, 市原和明, 長沼朋佳, 石川晴美, 小川克彦, 塩田宏嗣, 鈴木 裕, 亀井 聡, 水谷智彦: 当院で経験したMollaret髄膜炎5例の臨床的特徴. 第14回日本神経感染症学会, 宇都宮, 2009. 10.
294. 石原正樹, 竹下 淳, 市原和明, 長沼朋佳, 平良直人, 塩田宏嗣, 鈴木 裕, 岸田 覚, 浅川剛志, 亀井 聡, 水谷智彦: 右目の奥の激痛・嘔気・嘔吐を呈し、髄膜炎を併発した蝶形骨洞炎の1例. 第37回日本頭痛学会, 宇都宮, 2009. 11.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし



## 軽度認知機能障害のみを呈した卵巣奇形腫関連傍腫瘍性脳炎の1例

研究協力者 田畑 絵美

佐賀大学医学部内科学講座（神経・筋部門）

### 研究要旨

近年、主として若年女性に急性発症する卵巣奇形腫関連傍腫瘍性脳炎が辺縁系脳炎の一因として注目されている。一般に痙攣重責、中枢性低換気、遷延性意識障害により、長期間の集中治療を要する重症例が多いとされ、軽症例の報告例は少ない。

今回我々は、軽度認知機能障害のみを呈した卵巣奇形腫関連傍腫瘍性脳炎に対し、腫瘍切除とステロイドパルス療法にて短期間で軽快した症例を経験した。本症例は、心因性反応と思われるような軽い症状でも若年女性では本疾患を一鑑別疾患として考慮する必要性があること、及び本疾患の臨床的多様性を考察した。

研究協力者：南里悠介<sup>1)</sup> 葉師寺祐介<sup>1)</sup> 光武里織<sup>1)</sup> 江里口誠<sup>1)</sup> 水田治男<sup>1)</sup> 岡田竜一郎<sup>1)</sup> 雪竹基弘<sup>1)</sup> 原英夫<sup>1)</sup> 山崎文朗<sup>2)</sup> 高橋幸利<sup>3)</sup> 田中恵子<sup>4)</sup>

- 1) 佐賀大学医学部内科学 神経筋部門
- 2) 佐賀大学医学部附属病院 病理学
- 3) 静岡てんかん・神経医療センター
- 4) 金沢医科大学 神経内科

### A. 研究目的

軽度認知機能障害のみを呈した卵巣奇形腫関連傍腫瘍性脳炎に関する、臨床検査、認知機能評価、画像・病理診断、治療、予後について検討、並びに文献的考察を行う。

### B. 研究方法

対象：急性発症の軽度認知機能障害を呈した17歳女性。

評価項目：病理所見、自己抗体、髄液検査、認知機能評価（Mini Mental State Examination, WAISIII）、画像（造影頭部MRI、造影腹部MRI、脳血流シンチグラフィ）。

（倫理面の配慮）

検体の採取にあたってはご家族、本人、ご家族のInformed consentを得た。

### C. 研究結果

【病理】卵巣より摘出した奇形腫核内に、毛髪、皮膚組織、脂肪組織、骨組織とともに脳組織を認めたが、組織周囲へのリンパ球の浸潤は認めなかった。

【自己抗体】血清・髄液で抗GluR抗体（IgG  $\epsilon$  2、IgM  $\epsilon$  2、IgG  $\delta$  2、IgM  $\delta$  2）陰性、NMDAR抗体陽性であった。

【髄液検査】入院時、細胞数 $7/\mu\text{l}$ と軽度上昇認めたが、治療後 $3/\mu\text{l}$ と改善した。その他、髄液中蛋白、髄液/血清糖比に異常認めず。

【認知機能評価】入院時MMSE23点（計算、見当識障害にて失点）が、治療後29点（場所のみ失点）のみと改善した。入院時WAISIIIで全IQ83と低下を認め、言語性IQ75、動作性IQ92と2点比較で改善を認めた。

【画像】入院時頭部MRI T2、FLAIRにて左小脳に高信号を認めたが、4ヶ月後に消失。脳血流シンチグラフィにて両側前頭葉血流の改善を認めた。

治療として第1病日よりステロイドパルスを、第16病日に両側卵巣奇形腫摘出術(核出術)を施行した。術後経過は良好で、前述のごとく、認知機能、画像異常の改善を認めた。以後、高校生活、日常生活が可能な状態である。

#### D. 考察

卵巣奇形腫関連傍腫瘍性脳炎についての報告例では多数あるが、重度意識障害をきたさなかった報告例は少ない。調べる報告例より、ICU管理、OPE以外目的の人工呼吸機管理、痙攣重責、JCSⅢレベルと推察される意識障害をきたしたと考えられる報告を重症例、それ以外を軽症例としたところ本症例を含め7例であった。

全7例の報告のうち、7/7で見当識障害を含む記憶障害、精神症状を認めた。痙攣、ジスキネジアなどの不随運動は半数以下で少なかった。6/7例で卵巣奇形腫に対し、腫瘍切除術を施行されていた。また、多くの症例にてステロイドパルス療法、腫瘍摘出術が行われ、改善傾

向を認めていた。

よって、ステロイドパルス療法、腫瘍摘出術後、けいれん、ジスキネジアなど無動期、不随運動期に移行しなかった例が軽症例であると推察された。

#### E. 結論

若年女性の精神障害、認知機能障害に遭遇の場合、軽症であっても本疾患を一鑑別疾患として考え、精査するべきであろう。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

##### 2. 学会発表

##### 1. 第188回神経学会九州地方会

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

## 抗グルタミン酸受容体抗体が介在する急性辺縁系脳炎に関する研究 血液浄化療法を取り入れた治療アルゴリズムの提案

分担研究者 湯浅龍彦<sup>1)</sup>、

鎌ヶ谷総合病院千葉神経難病医療センター・センター長

### 研究要旨

グルタミン酸受容体抗体が介在する急性辺縁系脳炎Anti-glutamate receptor antibody mediated Acute Limbic Encephalitis (AGURA-MaLe)には、抗GluR $\epsilon$ 2 (GluR $\delta$ 2)抗体が関与するもの（根本・湯浅・高橋2005）とDalmauらのいう抗NMDA受容体抗体が関わる症例がある（2007）。前者はグルタミン酸受容体抗体が介在する自己免疫性急性辺縁系脳炎の存在を指摘したのに対して、後者は卵巣奇形腫(OT)に合併する傍腫瘍性辺縁系脳炎にグルタミン酸受容体抗体が関わるとの考え方を示したものである。しかし、両者の関係はOTの有無に関わらず実際には極めて近い関係にあって、AGURA-MaLeにおけるOTの意義に関しては、尚、広い視野で検討することが重要であると考える。

また、治療法に於てはOTの取り扱いが一つの大きな焦点となるが、OT(-)の例も存在するのであるから、まずOTありきという考え方から出発するのではなく、グルタミン酸受容体抗体をどう処置するかを第一に論議すべきと考える。即ち、AGURA-MaLeにおいては抗体をできるだけ早く除去することを目指した、発症早期から血液浄化療法を取り入れた治療アルゴリズムを提案するものである。

研究協力者：根本英明<sup>1,2)</sup>、本田和弘<sup>3)</sup>、高橋幸利<sup>4)</sup>（鎌ヶ谷総合病院千葉神経難病医療センター、初石病院<sup>2)</sup>、国府台病院<sup>3)</sup>、静岡神経医療センター<sup>4)</sup>）

### A. 目的と方法

グルタミン酸受容体抗体が介在する急性辺縁系脳炎 (AGURA-MaLe)には、抗GluR $\epsilon$ 2 (GluR $\delta$ 2)抗体が関与するAMEDALE(autoantobody-mediated acute reversible limbic encephalitis)（根本・湯浅・高橋2005）とDalmauらが報告した抗NMDA受容体抗体陽性例(2007)がある。GluR $\epsilon$ 2(NR2)とDalmauらのいう抗NMDA受容体抗体 (NR1とNR2)は、同じNMDA型グルタミン酸受容体の構造上の認識部位の差をいう

もので、前者は後者の一部である。従って両者の基本的な考え方は同じであると見做される。両者の違いは、Dalmauらが卵巣奇形腫OTの存在を重視して、傍腫瘍性疾患と考えた点にある。前者はあくまでも急性の辺縁系脳炎に自己抗体が関与するという新たな概念を提唱した所に意義がある。

しかし、最近ではDalmauらの例においてもOT(-)例が徐々に増えて来ていて、そうなる我々が最初に指摘したこととDalmauらの概念も、特にOT(-)例であってみれば殆ど差がないのではないかと考える。しかも、我々が昨年度報告したように、例えOT(+)例であってもOTを切除せずと脳炎が軽快する例があることからすれば、それらをparaneoplasticと称すべき

かどうかについても尚論議があろう。そして、OT (+) 例の治療に関しても、特に若年女性例にあつては、直ちに卵巣を摘出するかどうかは時に応じて慎重に判断すべきである。即ち、卵巣摘出に関する考え方は今後も症例を積み重ねた上で最終結論をまとめるべきという立場である。まずなすべきは出現している抗グルタミン酸受容体抗体を発症早期に可及的速やかに除去することであろう。

そうした立場から本年度は、まず抗AQP4抗体と抗GluR $\epsilon$  2抗体が共に陽性であつた特異な例を報告し、その症例を通して考察した抗体の意義そして血液浄化療法へのヒントを述べ、次いで、発症早期から血液浄化療法を取り入れた治療アルゴリズム (案) を提案する。

(倫理面への配慮)

今回の研究は、新たに介入研究をするものではなく、多くの連勝経験から、辺縁系脳炎の概念を整理し、新たな治療指針を示したものであり、倫理的な問題は発生しない。

## B. 結果と考察

### (1) 抗AQP4抗体と抗GluR $\epsilon$ 2抗体の重複例

症例は39歳女性、30カ月前から健忘症あり、MRIでは左のCaudate、Putamenに繰り返す病変を呈した。脊髄症状は全くなかったが、偶然に撮った頸髄MRIにて、3椎体病変が見つかった。NMOを疑って検査した抗AQP4抗体は陽性であつた。また長期に渡る慢性の健忘に対してLEを疑い、抗VGKC抗体、抗GluR $\epsilon$  2抗体を測定したところ、前者は陰性、後者が陽性であつた。そこで、本例をNMO/AGURA-MaLe合併例と診断し、MPパルス療法を施行した。脊髄MRI病変は迅速に消退し、短期記憶はやや遅れて1カ月後に改善しはじめ、5ヶ月後には完治した。

我々が抗GluR $\epsilon$  2抗体陽性の辺縁系脳炎にはしばしば薬剤アレルギーを合併したり、また抗ANE抗体と抗GluR $\epsilon$  2抗体が共に陽性であつた例やその他の自己抗体が陽性になる例

を経験している。今回の症例では、抗AQP4抗体と抗GluR $\epsilon$  2抗体が共に陽性であつたものである。即ち、本例はNMOに慢性のLEが合併した例であると考えられる。これらの抗体はいずれも細胞表面のチャネルに対する抗体である。しかも、AQP4は脳においてはアストロサイトに発現する水チャネルであり、また、GluR $\epsilon$  2も同様にアストロサイトに発現するNMDA受容体である。そうであればこれらのダブル抗体が、同じアストロサイト上でどのような関係で作用したのか、病変をより悪化せしめたか、影響しなかったのか、病変の軽減に作用したのか興味があろう。本例の経過からは、少なくともNMO病変は軽減させたようにも見える。しかもNMOの治療として実施したMR-パルス療法は、併発する慢性のLEの健忘症状をも経過せしめた。こういった細胞表面のチャネルに作用する抗体は、MP-パルスや免疫吸着療法を駆使してコントロールすることが症状の軽減に繋がると考えられる。

最近、我々は別の抗AQP4抗体陽性のNMO症例において、繰り返すpainfull tonic seizure に対して最初メチルプレドニン (MP) パルスを実施するも奏功せず、そこでトリプトファンカラムによる免疫吸着療法を実施した所、それらの症状が急速に軽快した例を経験した。つまり、MP-パルスと免疫吸着を比べると時には、後者が迅速な威力を発揮する場合がある。このような事例をヒントにしてAGURA-MaLeにおいても抗体を速やかに除去することによって症状を軽快せしめることが期待できる。つまり、AGURA-MaLeにおいても、発症早期の迅速な抗体除去に一つの治療目標を置くべきと考える。最近になって複数の施設から、AGURA-MaLeに対して血液浄化療法を実施し有用であつた旨の報告がなされている。その事例としては、北里大の21歳女性例では、MP-パルス療法のあと、OT摘出がなされ、長引く症状に