

VI. 神経疾患—30

てんかん

Epilepsy

高橋幸利*

TAKAHASHI Yukitoshi

池上真理子*

IKEGAMI Mariko

向田壮一*

MUKAIDA Souichi

てんかんは、大脳神経細胞の突然で過剰な同期性興奮に由来する反復性発作(てんかん発作)を主徴とする慢性の脳疾患と定義される。てんかん有病率は0.8%とされており、小児期に発病することが多い。てんかんは多様な疾患群で、さまざまな原因、さまざまな発作症状、さまざまな予後をとるが¹⁾、通常は原因による分類ではなく、てんかん発作分類・てんかん症候群分類に基づいて、診断・治療戦略を考えていくことになる。個々の分類については「小児てんかん診療マニュアル」(診断と治療社、pp13-27)を参照願いたい。

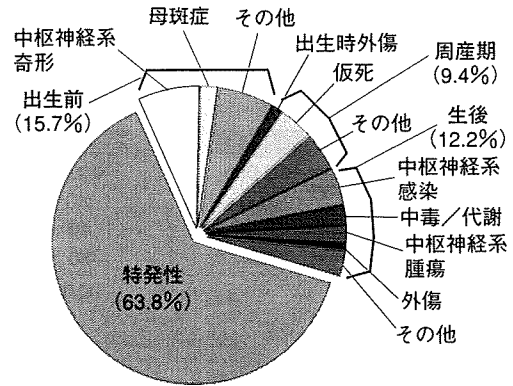


図1 てんかんの病因(Eriksson ら⁹⁾, 1997)

① 基本病因, 発症機序, 基本病態

病因には、基礎疾患が見当たらず遺伝性の素因が強いと考えられる特発性と、中枢神経系に既知の障害あるいは推定される障害をもつ症候性があり、小児てんかんでは特発性が約60%、症候性が約40%を占めている(図1)。特発性のものには、単一遺伝子異常によるてんかん、多因子遺伝によるてんかんなどが含まれる^{1,2)}。単一遺伝子異常によるてんかんには、カリウムチャンネル遺伝子(KCNQ2, KCNQ3)による良性家族性新生児けいれんをはじめとして、イオンチャンネル遺伝子の異常が多い。特発性てんかんの大多数は多因子遺伝によるてんかんと推定されているが、多因子遺伝のメカニズムは、まだ解明されていない。症候性の原因のうち、出生前のものでは中枢神経系奇形が、周産期のものでは仮死が、生後の要因では中枢神経系感染症が多い。

1. てんかんの発症機序—てんかん原性変化

仮死などのてんかんの病因が発生すると、神経細胞・神経ネットワークに生物学的変化が起こり、

興奮性が高まりてんかんが発病する。この過程をてんかん原性変化と呼ぶ(図2)。病因が加わってからてんかん原性を獲得するまでに要する期間は、通常月-年単位の長期の時間が必要と考えられているが、症例・原因ごとに異なり、急性脳炎のように早期にてんかんが発病することが多い疾患もあれば、有熱けいれん重積後の内側側頭葉てんかんのよう数年以上経過してから発病するてんかんもある。

イオンチャンネル分子の遺伝子変異によるてんかん原性獲得機構では、介在ニューロンなどの抑制系ニューロンの機能低下が関与していると推測されているものがある。乳児重症ミオクロニーてんかん(Dravet syndrome)の多くはSCN1Aという電位依存性ナトリウムチャンネルのナンセンス変異やミスセンス変異を有するが、それらの変異の多くがloss of functionである(図3a)。SCN1Aは抑制性介在ニューロンに発現しており³⁾、そのloss of functionは介在ニューロンによる抑制機構に変化を与え、錐体ニューロンなどの興奮性が高まるものと予想されている。

脳外傷後に53%の症例でてんかんが発病するとされており、外傷から2年以内に80%の症例が発

* 静岡てんかん・神経医療センター小児科
 〒420-8688 静岡市葵区漆山 886
 TEL 054-245-5446 FAX 054-247-9781
 E-mail : takahashi-ped@umin.ac.jp

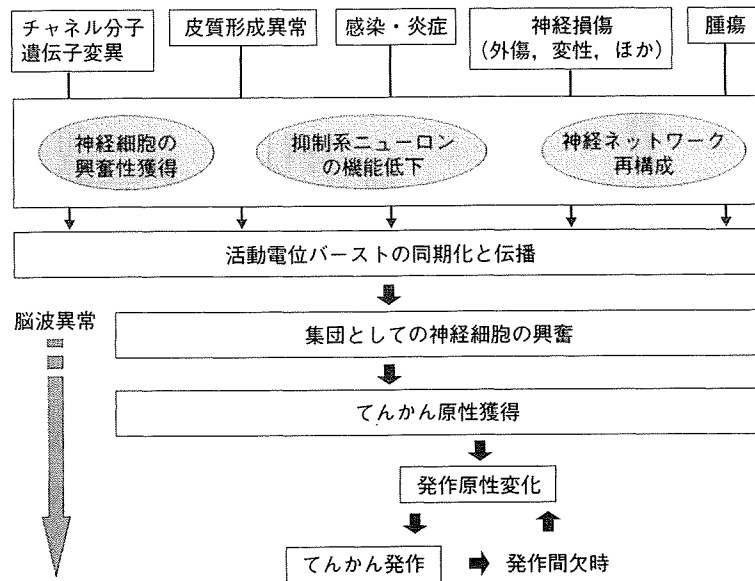


図2 てんかんの病態生理(てんかん原性変化・発作原性変化)の概略

病する⁴⁾。外傷後のてんかん原性獲得過程では、ニューロンが種々の発火パターンを示すようになることがわかっているが(図3b)、そのメカニズムなどの詳細は不明な点が多い。

皮質形成異常動物モデルにおいては、NMDA型グルタミン酸受容体(GluR)のサブユニットのうちのNR2B(GluR2)の発現が増加することが(図3c)、てんかん外科症例の皮質形成異常部位の解析では、NR2BとNR1サブユニットからなるNMDA型GluR複合体がPSD-95と会合増加していることがわかっており(図3d)、NR2Bがニューロンの興奮性の獲得に寄与している可能性がある。

成人の難治てんかんの代表格である内側側頭葉てんかんは海馬ニューロンの脱落とグリアの増殖を特徴とするが、小児期の有熱けいれん重積後数年以上経過して、てんかん原性が獲得される。その過程にはシナプス再構成、GABA作動性介在ニューロンの機能低下などの神経ネットワークの変化による興奮性の獲得が関与しているとされている(図4a~c)。興奮性ループが海馬歯状回にできると歯状回から内嗅皮質などへの興奮性の拡がりが見られるようになり、臨床的てんかん発作が観察されるようになる(図4d)。これらの過程にはc-fosなどの最初期遺伝子、NGF・BDNFなど

の成長因子、Fynなどの非受容体型チロシンキナーゼなどが関与している⁵⁾。また、内側側頭葉てんかん脳では増殖したグリアのグルタミン合成酵素が低下しているため、グルタミン酸-グルタミンサイクルがうまく働かず、グリア内にグルタミン酸が蓄積し、その放出に伴って細胞外でのグルタミン酸濃度は発作間欠期に5倍に増加することがわかっている⁶⁾。この過剰なグルタミン酸は海馬の興奮性に寄与しているものと推測される。

全般発作のうちの欠神発作では不明な点も多いが、視床中継核固有の活動電位バーストと視床皮質連絡を有する皮質の錐体細胞が関与して、臨床発作になると推定されている(図5)⁷⁾。

2. てんかん発作の発症機序—発作原性変化

てんかん原性変化が起こり、ある集団としてのニューロンの興奮性が形成されるとてんかん発作が起こるようになるが、その後、再発性に個々のてんかん発作が起こる際に、てんかん焦点においてなんらかの一過性の興奮性の変化がイオンチャネルなどにより起こることが必要で、発作間欠期から発作時への変化をもたらすこの過程を発作原性変化と呼ぶ(図2)。内側側頭葉てんかんでは、発作が始まる3分前くらいから細胞外グルタミン酸濃度が6倍に増加することが知られ、皮質形成

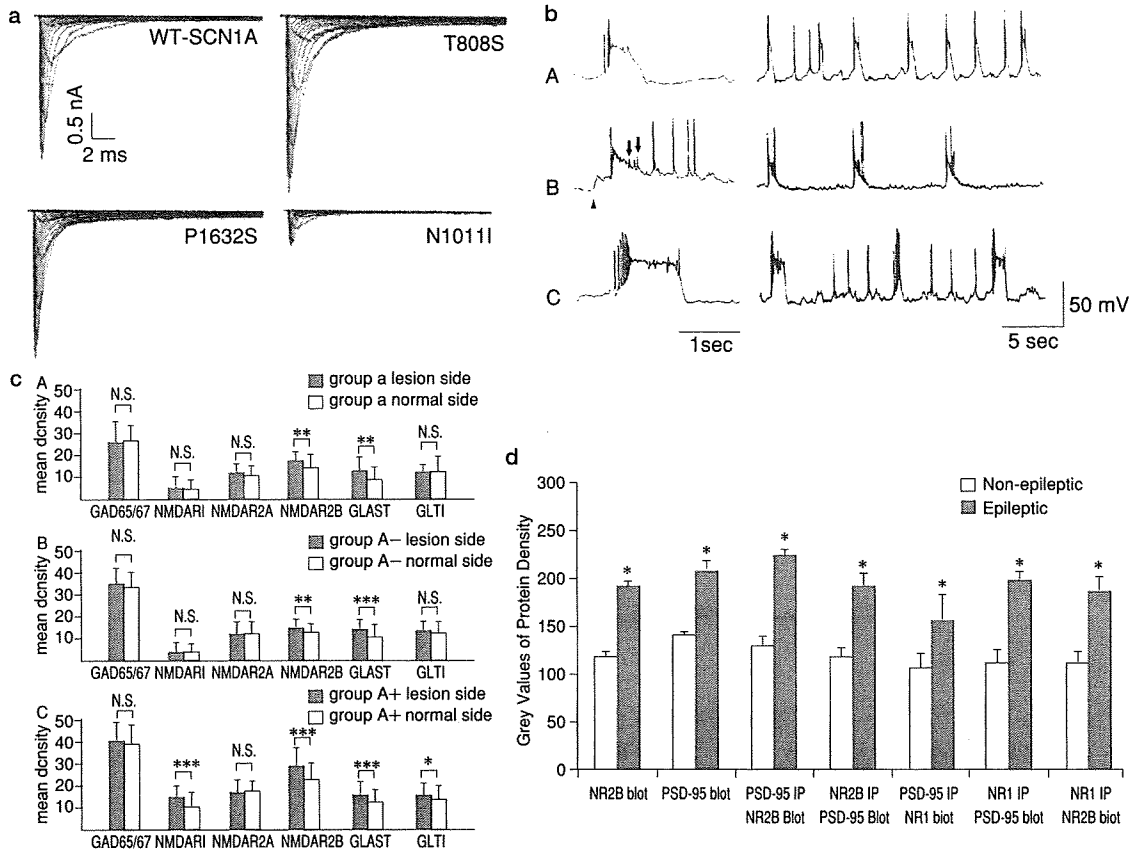


図3 ニューロンのてんかん原性変化

- a : SCN1A 遺伝子変異と Na 電流特性変化。ナンセンス変異と G177E, I227S, R393H, H939Q, C959R, G979R, delF1289, T1709I などのミスセンス変異では loss of function となり Na は流入しない。T808S, V983A, N1011I, V1611F, P1632S, F1808L では Na は流入するが、野生型(WT)に比べて V983A, N1011I, F1808L では Na 電流密度が低下, T808S では増加, V1611F, P1632S では同等の値となり、同じ疾患のミスセンス変異であっても特性変化はさまざまである。(Rhodes TH, et al : J Physiol 569 : 433-445, 2005 ; Ohmori I, et al : Epilepsia 47 : 1636-1642, 2006)
- b : 外傷性てんかん(実験)モデルにおける活動電位バースト。成体 turtle の皮質組織に凍結損傷を加えると、細胞外電位記録で 2 時間後から発作発射様の電位変化が記録されるようになり、個々のニューロンの電位変化をクランプ記録すると、A~C に示すような活動電位バーストを示すニューロンが観察された。(Troyer MD, et al : Epilepsia 33 : 199-212, 1992)
- c : 皮質形成異常(実験)モデルにおける NMDA 型グルタミン酸受容体などの変化。ラット胎児脳に凍結損傷を加えて作る皮質形成異常モデルにおいては、NMDA 型グルタミン酸受容体(GluR)サブユニットのうちの NR2B, glutamate/aspartate transporter(GLAST)の発現が増加していることが明らかとなっている。NR2B の増加はニューロンの興奮性の獲得に寄与している可能性がある。(Takase K, et al : Epilepsia 49 : 997-1010, 2008)
- d : ヒト皮質形成異常における NMDA 型 GluR などの変化。てんかん外科症例の皮質形成異常部位の解析では、NR2B と NR1 サブユニットからなる NMDA 型 GluR 複合体が PSD-95 と会合増加していることがわかっており、NR2B の興奮性獲得における役割が推定される。(Ying Z, et al : Epilepsia 45 : 314-321, 2004)

異常に伴うてんかん発作では発作 5 秒前くらいから細胞外 K⁺イオン濃度が突発的に 4.5 mM 程度に上昇することに対応して発作間欠期発射が増加し、細胞外 K⁺濃度が 6.4 mM を超えると発作発射が誘発されることがわかっている(図 6)。

② 臨床症候

てんかん患者の臨床症候は、てんかん発作のみならず種々の中枢神経症状(運動障害・感覚障害・認知障害・学習障害など)を伴うことがあり、また

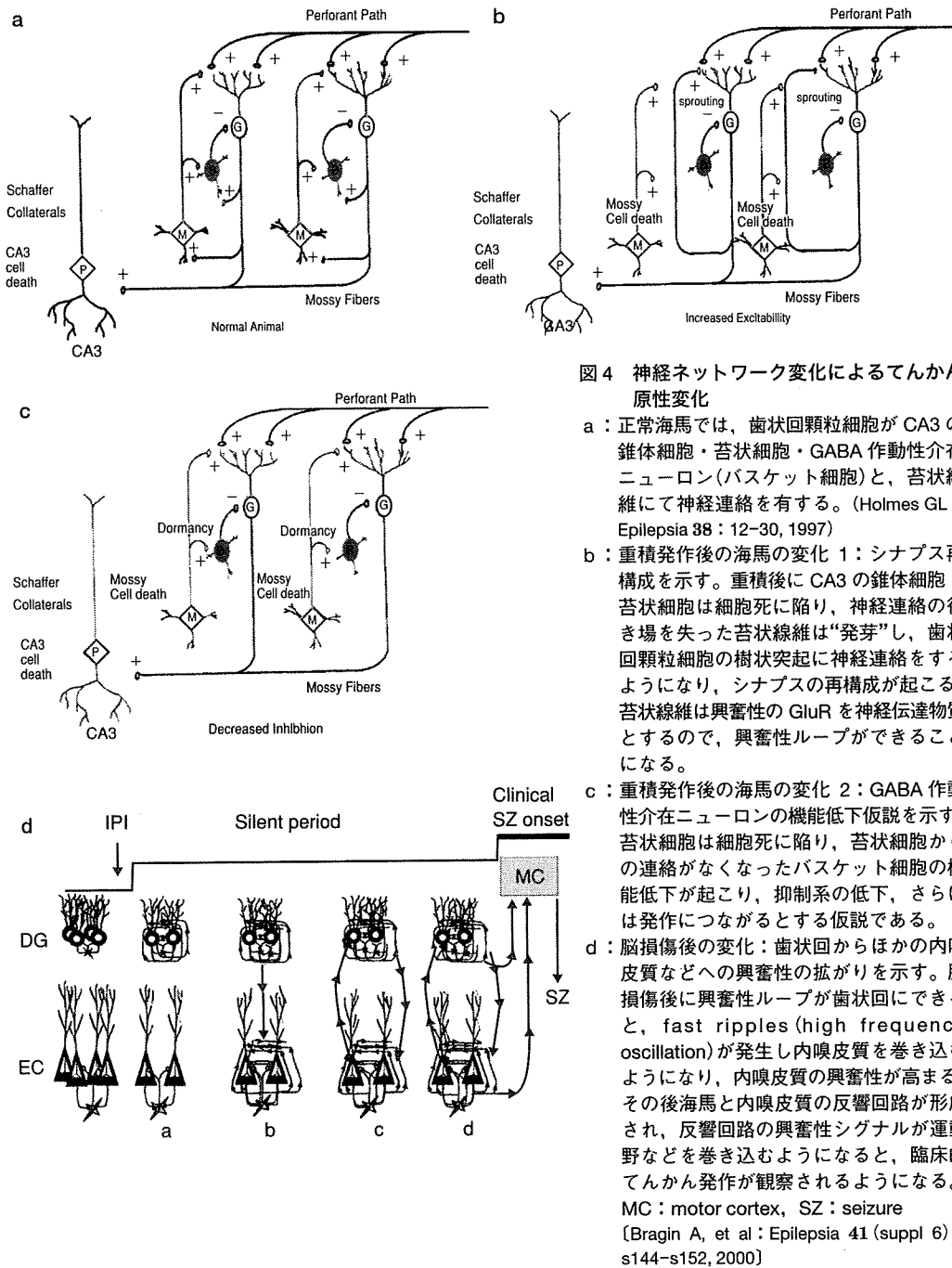


図4 神経ネットワーク変化によるてんかん原性変化

- a : 正常海馬では、歯状回顆粒細胞が CA3 の錐体細胞・苔状細胞・GABA 作動性介在ニューロン(バスケット細胞)と、苔状線維にて神経連絡を有する。(Holmes GL : Epilepsia 38 : 12-30, 1997)
- b : 重積発作後の海馬の変化 1 : シナプス再構成を示す。重積後に CA3 の錐体細胞・苔状細胞は細胞死に陥り、神経連絡の行き場を失った苔状線維は“発芽”し、歯状回顆粒細胞の樹状突起に神経連絡をするようになり、シナプスの再構成が起こる。苔状線維は興奮性の GluR を神経伝達物質とするので、興奮性ループができることになる。
- c : 重積発作後の海馬の変化 2 : GABA 作動性介在ニューロンの機能低下仮説を示す。苔状細胞は細胞死に陥り、苔状細胞からの連絡がなくなったバスケット細胞の機能低下が起こり、抑制系の低下、さらには発作につながる仮説である。
- d : 脳損傷後の変化 : 歯状回からほかの内嗅皮質などへの興奮性の拡がりを示す。脳損傷後に興奮性ループが歯状回にできると、fast ripples (high frequency oscillation) が発生し内嗅皮質を巻き込むようになり、内嗅皮質の興奮性が高まる。その後海馬と内嗅皮質の反響回路が形成され、反響回路の興奮性シグナルが運動野などを巻き込むようになると、臨床的てんかん発作が観察されるようになる。MC : motor cortex, SZ : seizure [Bragin A, et al : Epilepsia 41 (suppl 6) : s144-s152, 2000]

基礎疾患として結節性硬化症などがある場合は中枢神経系以外の全身の症状も観察される(ここではてんかん発作について記述する)。病態生理から、てんかん発作は脳全体の興奮により起こる全般発作と、脳の局所の興奮により起こる部分発作に分類

され、全般発作ではその特徴的な症状により欠神発作・ミオクロニー発作などに分類される。部分発作では意識障害の有無により単純部分発作・複雑部分発作に分類され、さらに発作焦点に局在する脳機能を頼りに姿勢性・焦点運動性などに分類

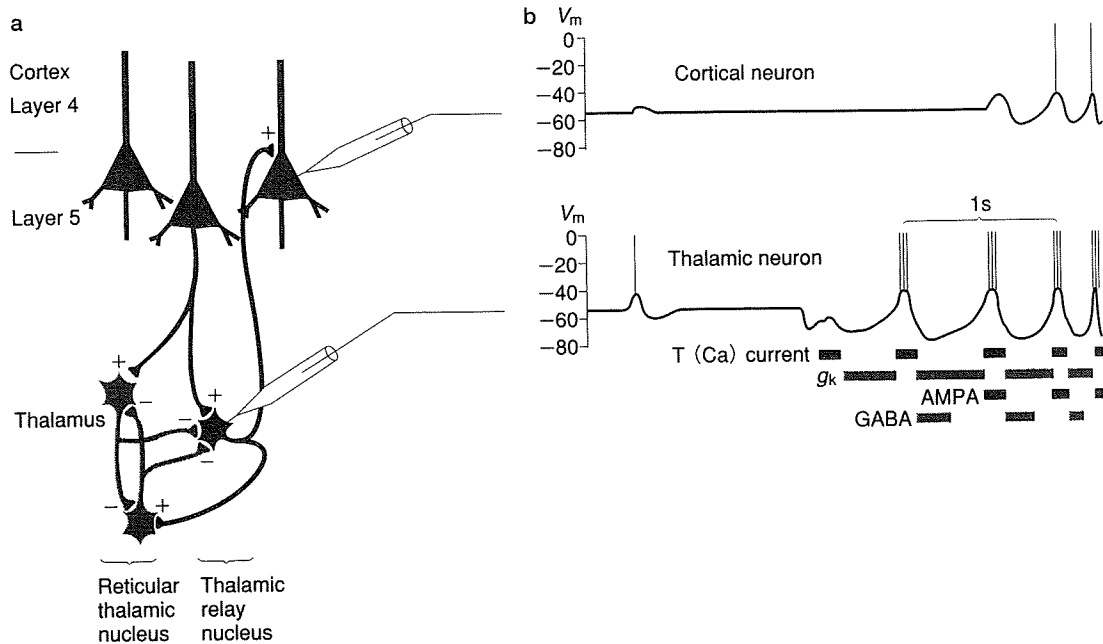


図5 欠神発作

a : Thalamocortical projections

b : Synchrony of neuronal activity in primary generalized (spike-wave) seizures

皮質の錐体細胞は、視床網様核(GABA 作動性ニューロン)と視床中継核を興奮させ、網様核は中継核を抑制、中継核は皮質錐体細胞を興奮させるネットワークがある。この視床皮質連絡は睡眠紡錘波に関係するが、欠神発作にも不可欠である。視床中継核は固有の活動電位バーストをもっていて、視床中継核の興奮(脱分極)には AMPA 型 GluR と T 型 Ca チャネルが必要で、抑制(再分極)には GABA による抑制と K イオンの動きが必要である。視床中継核固有の活動電位バーストが欠神発作に関係すると考えられていて、視床皮質連絡により欠神発作中には皮質錐体細胞と視床中継核が同期して活動する。(Westbrook ら⁷⁾, 2000)

される(図7)。個々の発作分類の詳細な症候は「小児てんかん診療マニュアル」(診断と治療社)を参照願いたい。

③ 診断のための検査

てんかん診断は、臨床症候で述べたてんかん発作型の診断に基づいて行われるが、年齢・発作間欠時脳波・発作時ビデオ脳波・MRI などの画像検査もてんかん診断の重要な情報となる(図7)。

1. 脳波

発作間欠時において、脳全体から棘波・棘徐波などが同期して出現する全般性の脳波異常を有する場合は全般てんかん(全般発作)を示唆し、脳の一部から脳波異常が出現する場合は、局在関連性てんかん(部分発作)を示唆する。発作時脳波としては、ビデオと同時に脳波も記録する“ビデオ脳波

同時期録”が、発作型の診断にはきわめて重要で、思春期女性に多い偽発作の鑑別診断には不可欠である。各てんかん症候群の発作間欠時・発作時脳波は「アトラス てんかんの発作間欠時・発作時脳波を読む」(診断と治療社)を参照願いたい。

2. MRI

局在関連性てんかんの原因となる内側側頭葉硬化・皮質形成異常・腫瘍などが MRI によりみつかり、その部位がてんかん発作焦点となっている可能性が高く、発作症状が意識減損のみで症状からは具体的な焦点局在を特定できなかった局在関連性てんかん症例でも、たとえば前頭葉極に微小な形成異常がみつかり、前頭葉てんかんが示唆される。また、MRI 病変のみつかる難治症例ではてんかん外科治療を積極的に検討する。

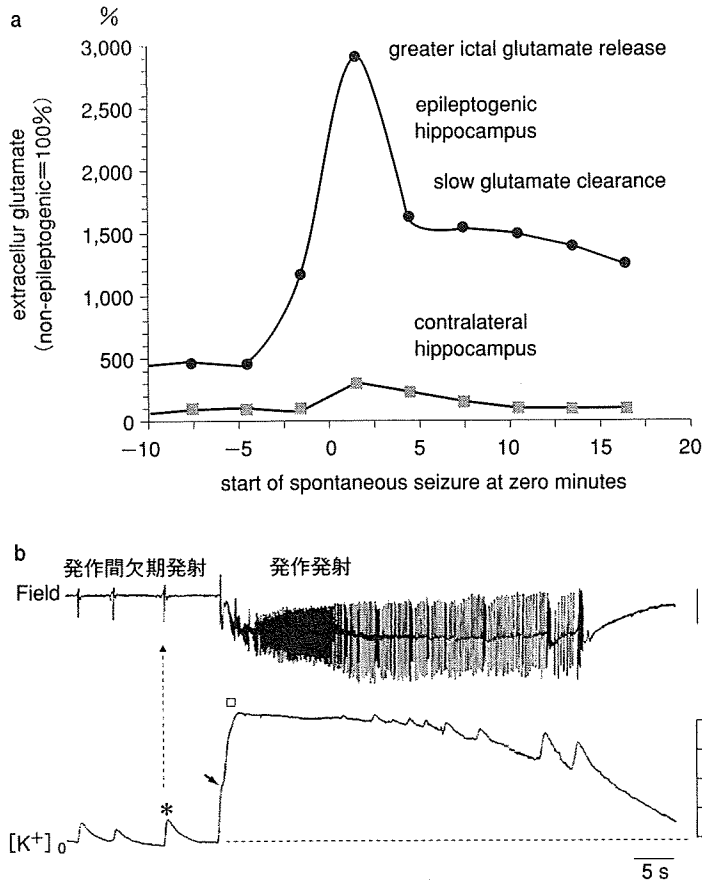


図6 発作原性変化

a : 内側側頭葉てんかんの発作原性変化。内側側頭葉てんかん患者の海馬の灌流実験では、発作が始まる3分前くらいから細胞外グルタミン酸濃度が6倍に増加することが知られ、グルタミン合成酵素が低下したグリアからの動員と思われる。この変化が発作を誘導している可能性がある。(Eidら⁹⁾, 2008)

b : 皮質形成異常に伴うてんかんの発作原性変化。皮質形成異常患者の手術摘出スライスを用いた研究で、発作が起こる5秒前くらいから細胞外K⁺イオン濃度が突発的に4.5mM程度に上昇することに対応して発作間欠期発射が増加し、細胞外K⁺濃度が6.4mMを超えると発作発射が誘発されることがわかっている。皮質形成異常では、介在ニューロン末端からのGABA分泌を制御するGABA_B受容体機能が低下しているために、過量のGABAが放出される。その結果GABA_A受容体の活性化が起こり、Cl⁻が細胞内に流入し、KCC2によるCl⁻, K⁺細胞外排出が生じるため細胞外K⁺濃度が上昇するとされている。(D'Antuono W, et al : Brain 127 : 1626-1640, 2004)

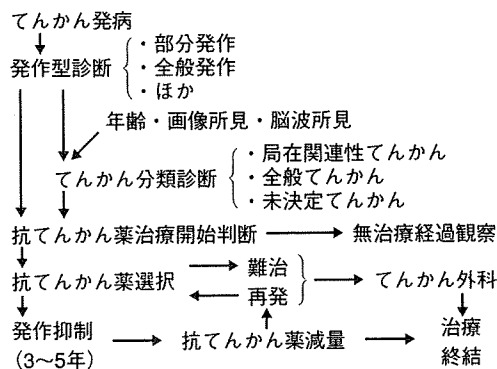


図7 てんかんの診断治療戦略

てんかん発作発症後の診断・治療の流れを示す。

3. SPECT

てんかん発作の焦点は、発作を起こしていないときには正常に比べて血流が少なく、発作時には

血流が増加することが多いことが知られていて、発作時と発作間欠時を比較することで発作焦点を同定できる場合がある。また神経伝達物質受容体の一つであるベンゾジアゼピン受容体の分布は焦点で低下していることがわかっている。MRI病変のみ見つからない症例ではSPECTをもとにてんかん外科治療の可否を検討する場合がある。

4 治療戦略

てんかん発作・てんかん診断ができると、治療を開始するべきてんかんか、あるいは保留可能なてんかんかを判断し、治療開始について患児あるいは保護者から同意が得られた場合に、抗てんかん薬の選択となる(図7)。発作型・てんかん分類に基づいて抗てんかん薬などの治療を選択し(表)、3~5年程度の発作抑制が得られたときには、発作

表 抗てんかん薬の選択

	第一選択	第二選択
部分発作	CBZ, PHT	ZNS, TPM, VPA, GBP, LTG, CLB, PB, PRM
全般性強直間代発作	VPA, PHT	CBZ, PB, CZP, TPM, OXC, LTG
定型欠神発作	VPA, ESM	LTG, CZP, CLB
ミオクロニー発作	VPA	CZP
強直発作	VPA	PHT
新生児発作	PB	VPA
スバズム	B6, VPA	ACTH, ZNS

CBZ: carbamazepine (カルバマゼピン), PHT: Phenytoin (フェニトイン), PB: Phenobarbital (フェノバルビタール), PRM: Primidone (プリミドン), ESM: Ethosuximide (エトスクシミド), VPA: Valproate (バルプロ酸), CZP: Clonazepam (クロナゼパム), ZNS: Zonisamide (ゾニサミド), CLB: Clobazam (クロバザム), LTG: Lamotrigine (ラモトリギン), OXC: Oxcarbazepine (オクスカルバゼピン) (未発売), GBP: Gabapentine (ガバペンチン), TPM: Topiramate (トピラメート)

間欠時脳波なども参考にして、抗てんかん薬の減量に入る。種々の抗てんかん薬で発作が抑制できない難治局に関連性てんかん症例では、てんかん外科治療の適応を検討する。自然経過あるいはてんかん外科治療で、抗てんかん薬が減量中止できた場合は、治療終結となる。現存の抗てんかん薬の多くは発作原性を抑えるもので、てんかん原性を抑えるものではないとされており、脳障害があった後のてんかん発病予防には効果がない⁸⁾。

⑤ 合併症

てんかん発作以外の中樞神経症状で、てんかん発作と関連して出現するものに精神運動発達遅滞・行動変化などがある。West 症候群では発病の少し前から退行が出現するし、局に関連性てんかんでは発作が止まると著しい発達の伸びが観察される症例がある。前頭葉てんかんなどで発作が収まると行為障害・注意欠陥障害などが軽減する症例を経験する。中樞神経系以外の合併症は基礎疾患に依存するので割愛する。

⑥ 予後

てんかんの発作予後はてんかん症候群ごとに予想でき、中心・側頭部に棘波をもつ良性小児てんかんなどではほぼ全例発作は止まり、抗てんかん薬も漸減中止でき治療終結までいけるが、West 症候群では発作が止まるのは 1/3 以下である⁹⁾。英国の調査では 1 剤目の抗てんかん薬で発作が止まるのは 47%，2 剤目で止まるのは 13%，3 剤目以降+多剤で止まるのは 4% にすぎず¹⁰⁾，1 剤目で止まらない症例は難治てんかんの可能性を考える必要がある。

文献

- 1) 高橋幸利: てんかんの捉え方. 藤原建樹(監修), 高橋幸利(編): 小児てんかん診療マニュアル, 診断と治療社, 東京, pp2-7, 2006
- 2) 高橋幸利: てんかん遺伝子研究の進歩. 臨床精神薬理 9: 302-307, 2006
- 3) Ogiwara I, Miyamoto H, Morita N, et al: Nav1.1 Localizes to Axons of Parvalbumin-Positive Inhibitory Interneurons: A Circuit Basis for Epileptic Seizures in Mice Carrying an Scn1a Gene Mutation. J Neurosci 27: 5903-5914, 2007
- 4) Pitkänen A, Kharatishvili I, Karhunen H, et al: Epileptogenesis in Experimental Models. Epilepsia 48(Suppl 2): 13-20, 2007
- 5) 大森京子, 稲垣千代子, 笹 征史: てんかん発現の分子機構: 難治性てんかん治療薬開発に向けて. 日薬理誌 114: 161-168, 1999
- 6) Eid T, Williamson A, Lee TW, et al: Glutamate and astrocytes—Key players in human mesial temporal lobe epilepsy? Epilepsia 49 (Suppl 2): 42-52, 2008
- 7) Westbrook GL: Seizures and epilepsy. In Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (eds): Principle of neural science, 4th ed, McGraw-Hill, New York, pp910-935, 2000
- 8) Sasa M, A New Frontier in Epilepsy: Novel Antiepileptogenic Drugs. J Pharmacol Sci 100: 487-494, 2006
- 9) Eriksson KJ, Koivikko MJ: Prevalence, classification, and severity of epilepsy and epileptic syndromes in children. Epilepsia 38: 1275-1282, 1997
- 10) Kwan P, Brodie MJ: Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med 342: 314-319, 2000

* * *

投稿論文

急性脳炎の後遺症に関する調査

－ ADL・てんかん発作・知的障害・精神障害・記憶障害・運動障害－

Complications after acute encephalitis and encephalopathy

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

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

国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター¹、岐阜大学医学部小児病態学²、国立病院機構 西札幌病院³、国立病院機構 青森病院⁴、国立病院機構 山形病院⁵、国立病院機構 西新潟中央病院⁶、国立病院機構 名古屋医療センター⁷、国立病院機構 長良病院⁸、国立病院機構 宇多野病院⁹、国立病院機構 南岡山医療センター¹⁰、国立病院機構 香川小児病院¹¹、国立病院機構 長崎医療センター¹²、国立病院機構 呉医療センター¹³、国立病院機構 三重中央医療センター¹⁴、精神・神経センター国府台病院¹⁵、精神・神経センター武蔵病院¹⁶

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

Yukitoshi Takahashi^{1,2}, Etsuko Yamazaki¹, Masaetsu Nagao³, Nobuo Koide⁴, Katsuhisa Uruno⁵, Jun Tohyama⁶, Hisashi Okada⁷, Hiroo Watanabe⁸, Yoshihisa Higuti⁹, Hiroshi Takada¹⁰, Kyong Hin Puoh¹¹, Keishi Baba¹², Koutaro Muraki¹³, Shigeki Tanaka¹⁴, Tatsuhiko Yuasa¹⁵, Kenji Sugai¹⁶

Key words : 急性脳炎、後遺症、てんかん、

Acute encephalitis, Sequelae, Epilepsy

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

Abstract

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

はじめに

急性脳炎は年間 2000 人前後発生しているものと思われ、亀井らによる 1990 年を中心とした全国大病院調査では、脳炎の入院患者は年間 2200 人ほどあり、原因ウイルスのはっきりしているものが 30% (20% が単純ヘルペス、2.5% が水痘帯状疱疹ウイルス)、細菌性が 6%、原因の分からないものが 50% を占めている¹⁾。ウイルス性のうち単純ヘルペス脳炎等は抗ウイルス剤による治療法があるが、多くの脳炎は特異的治療法がないもので、対症療法的に治療されているのが現状であろう。フィンランドでの 462 例の調査では、小児の脳炎では 10% 程度が死亡あるいは重度障害になり、軽度の障害も加えると、脳炎の後遺症に苦しむ患者家族はかなりの数に上ると報告されている²⁾。日本における急性脳炎後の後遺症の詳細な実態は、ほとんど調査されていない。我々は、急性脳炎後の慢性期の患者が多く外来入院診療を受けている国立病院機構の病院で、後遺症の調査を行った。

対象・方法

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

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

図1. 発症年齢と原因

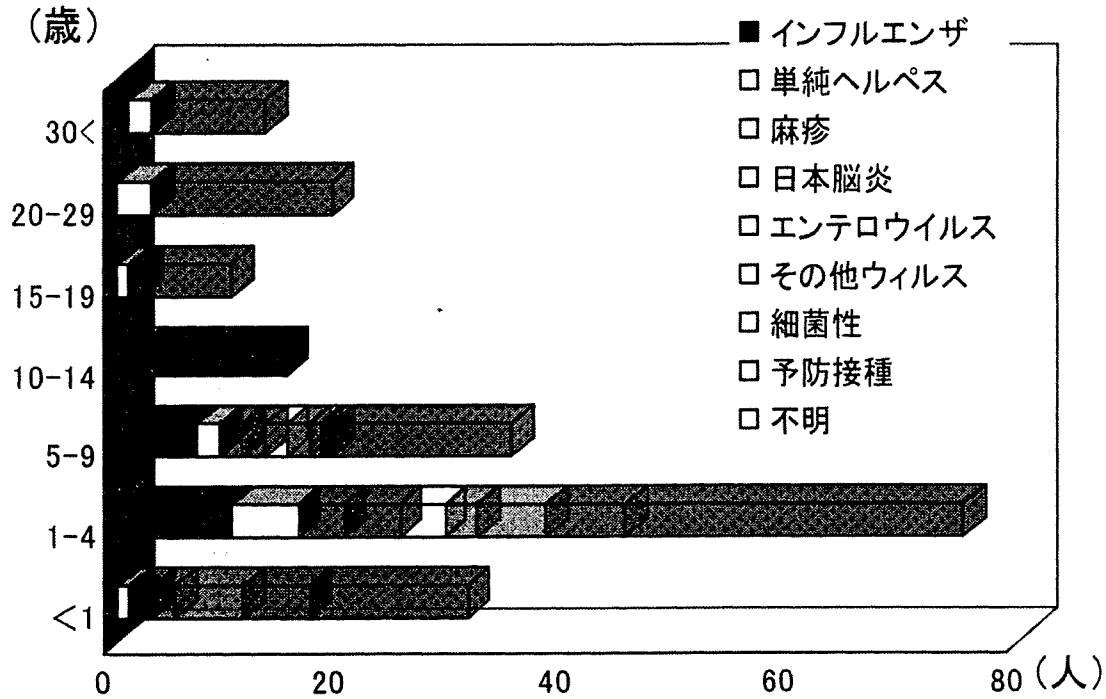


表1. Barthel index による基本的 ADL 評価

機能	各スコアと状態				
	0	1	2	3	
1. 排便	失禁・おむつ	ときどき失敗 (1週間に1回程度)	自立		
2. 排尿	失禁・おむつ、またはカテーテルが必要(カテーテルを自分で処理できない)	ときどき失敗 (24時間に1回以下)	自立 (1週間以上にわたり1度も失敗がない)		
3. 洗顔	洗顔、整髪、歯磨き、髭剃りに介護が必要	自立 (用具の準備してもらってよい)			
4. 便器の使用	全介助	部分介助	自立 (下着を脱いだり下ろしたりできる、自分で拭ける、下着を上げたり着たりできる)		
5. 食事	全介助 (口の中まで運んでもらう、あるいはなかなか飲み込むことができない、経管栄養)	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)	自立 (食事は用意してもらってよい)		
6. 起居・移乗	起居不能 (座位バランスがとれない)	全介助だが、座位はとれる (1, 2人の介助を必要とする)	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)	自立 (監視・指示なしに自分でベッドから椅子に移れる、またはその逆も可能)	3
7. 歩行	歩行不可能	介助必要だが、曲がり角もうまく曲がれる	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)	独歩可 (補助具を使用してもよい、監視・指示は不要)	3
8. 更衣	全介助	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)	自立 (ボタンかけ、チャック、紐を結ぶことなども可能)		
9. 階段	不可能	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)	昇降自立 (歩行のための補助具を使用してもよい、監視・指示は不要)		
10. 入浴	介助	自立 (監視なしに浴槽に出入りでき、1人で体を洗える、監視・介助なしにシャワーが浴びられる)			

合計 20 点満点

に、運動障害は0-3に後遺症の程度を分類した(表2)。

結果

1. 発病年齢と後遺症

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

2. 脳炎罹患後の後遺症の経過

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

図2. 発病年齢と後遺症

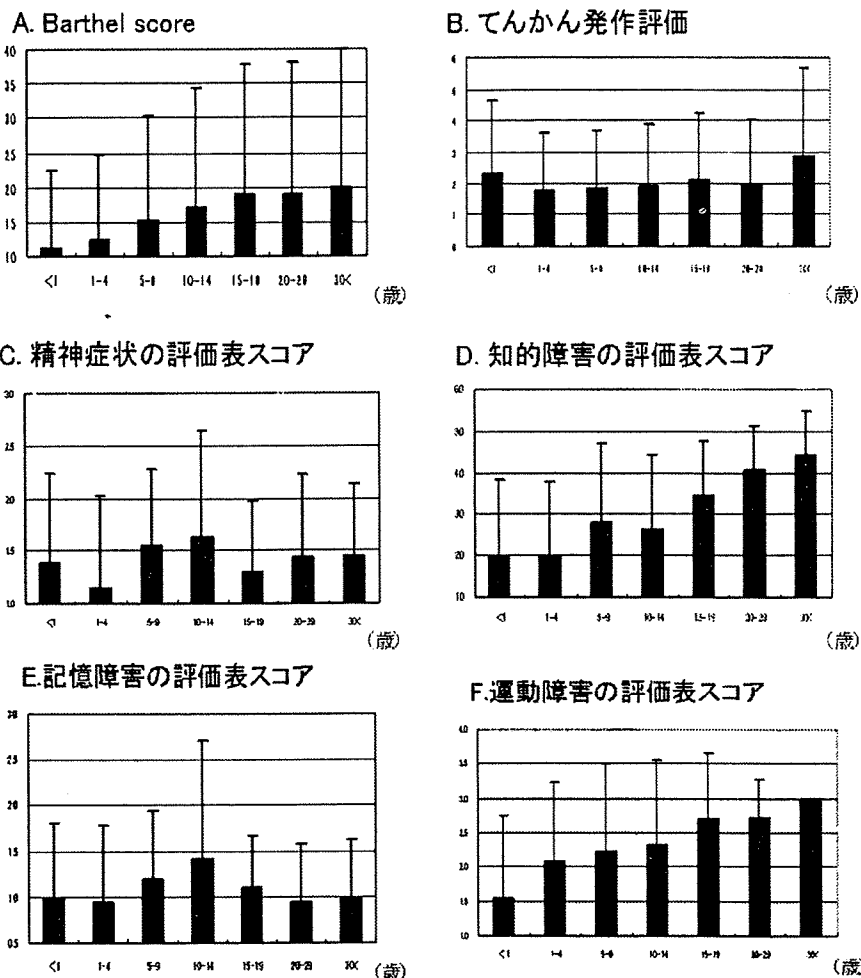


表2. 後遺症(てんかん発作・精神症状・知的障害・記憶障害・運動障害)の評価基準

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

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

3. てんかん発作と他の障害との関連

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

4. 急性脳炎初期治療と後遺症の関連

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

図3. 罹病期間と後遺症

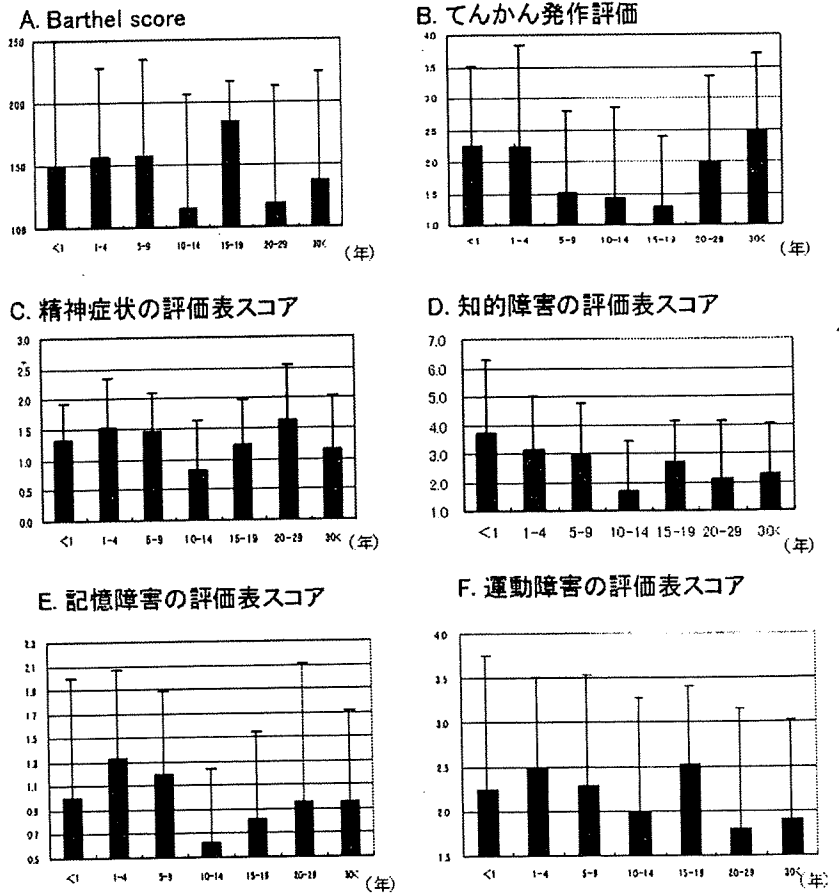
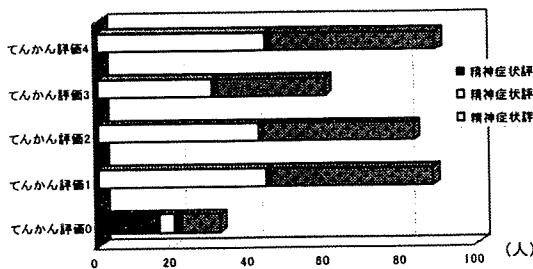
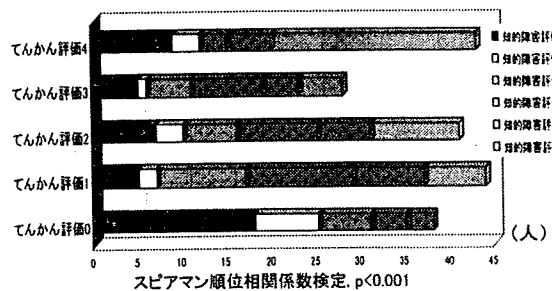


図4. てんかん発作の程度と後遺症

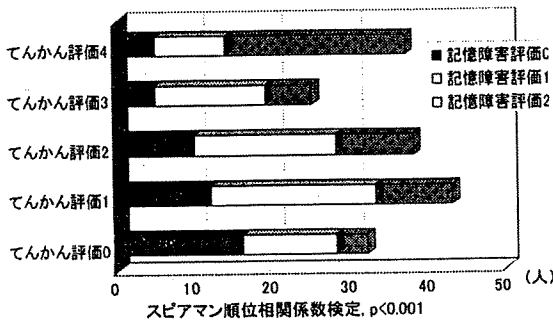
A. 精神症状の評価表スコア



B. 知的障害の評価表スコア



C. 記憶障害の評価表スコア



D. 運動障害の評価表スコア

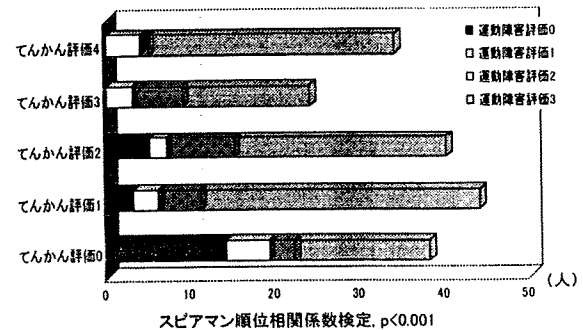


表 3. 急性期治療と後遺障害

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

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

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

考 察

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

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

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

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

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

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

結 語

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

文 献

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

グルタミン酸受容体と自己免疫疾患

* 1) 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター, 2) 岐阜大学医学部小児病態学
高橋幸利^{1, 2)}, 高山留美子¹⁾, 最上友紀子¹⁾

要約

感染後にグルタミン酸受容体 (GluR) 自己免疫に関係した病態を呈するRasmussen症候群と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎について、我々の知見を中心に概説する。

Rasmussen症候群では細胞障害性 T 細胞の関与を主体に、抗 GluR3 抗体、抗 GluRε2 抗体などの自己抗体、サイトカインなどが病態メカニズムに関係していると考えられる。

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎では、急性期に N 末エポープを有する抗 GluRε2 抗体など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、その後血液脳関門の回復により髄液中から消失し、回復する病態メカニズムを考えている。

1. グルタミン酸受容体

グルタミン酸受容体 (GluR) は神経伝達物質であるグルタミン酸の受容体で、イオンチャンネル型と代

謝型が存在する^{1, 2)}。イオンチャンネル型 GluR は薬理的に NMDA 型・non NMDA 型 (AMPA 型・カイニン酸型) に分類される。イオンチャンネル型 GluR には 18 種類のサブユニットがあり、分子多様性が存在する (表 1)。マウスとラットの遺伝子解析からの命名があり、人、マウス、ラットの遺伝子はかなり相同性がある。GluR の生理的機能は多岐に渡り¹⁾、さらに中枢神経系疾患の病態にも GluR そのものが深く関与している³⁾。最近では抗 GluR 抗体などの自己免疫が関与する疾患も知られてきている。

表 1 イオンチャンネル型グルタミン酸受容体 (GluR) の多様性と NMDA 型 GluR の機能

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 型	GluRα	α1-α4	GluR1-GluR4					
	GluRβ	β1-β3	GluR5-GluR7					
カイニン酸型	GluRγ	γ1, γ2	KA1, KA2					
	NMDA 型	GluRε	ε1	NR2A	○	○		
ε2			NR2B	○		○		視床, 脳幹
ε3			NR2C				○	
ε4			NR2D					
GluRζ	ζ1	NR1					びまん性	
			GluRχ	χ1	NR3A			
GluRδ	δ1	δ1					内耳有毛細胞	
			δ2	δ2				小脳プルキンエ細胞

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

* 〒420-8688 静岡市葵区漆山886
E-mail takahashi-ped@umin.ac.jp

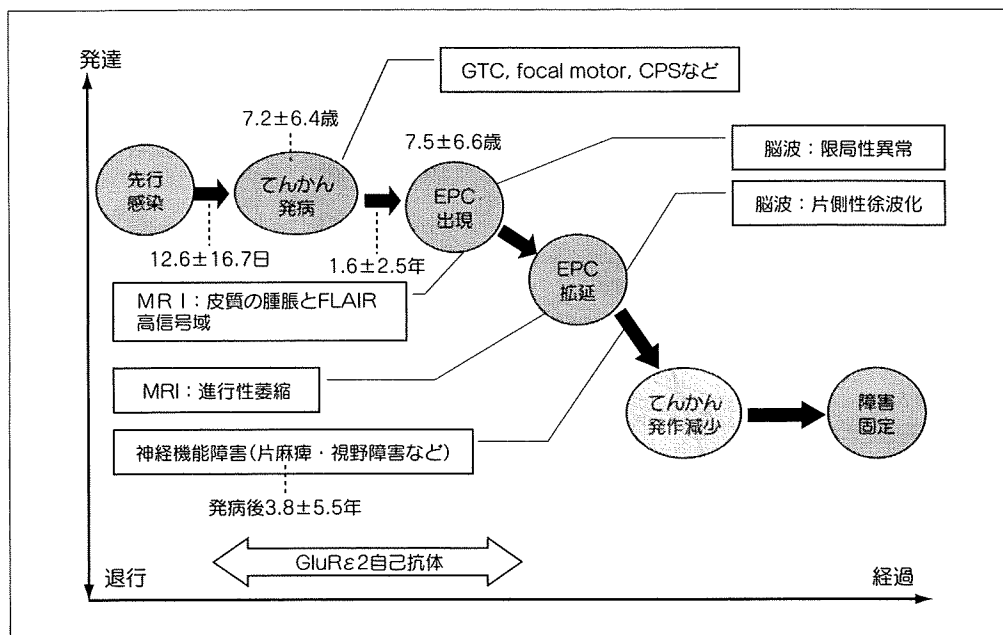


図1 Rasmussen症候群の経過

先行感染症から平均12.6日でてんかんが発病し、その後特徴的発作型であるepilepsia partialis continua (EPC)が出現するまでの期間は 1.6 ± 2.5 年で、EPCが出現するのは55%の症例である。出現しない段階の症例では本症候群の診断は難しい場合がある。EPCは同側他肢に拡がり、進行すると他側に拡がる事もある。日単位のてんかん発作が続き、徐々に痙性麻痺が出現し、発病後平均3.8年で片麻痺が明らかとなり、小児では知的障害なども顕在化する。しかし、治療介入なく数年以上するとてんかん発作頻度が減少し、障害が固定する時期を迎える。

II. Rasmussen症候群

Rasmussen症候群は、神経症状のない健常者に何らかの先行感染症(上気道炎・急性扁頭炎など)があった後に限局性に慢性炎症が起り、初期には意識障害などの急性脳炎症状は通常示さないが、てんかん発作が難治に経過、次第に片麻痺・知的障害などが出現し、適切な治療がないと“寝たきり”となる慢性進行性の疾患である(図1)^{4~7)}。

1991年にRogersらがAMPA型GluRのうちのGluR3に対する自己抗体がRasmussen症候群患者血清中に存在することを報告して以来⁸⁾、自己免疫学的見地からの研究が始まった。抗GluR3抗体以外に、我々が報告した抗GluRε2抗体⁹⁾、acetylcholine receptor α7 subunit¹⁰⁾やmunc-18¹¹⁾に対する抗

体、抗グリア細胞抗体¹²⁾など複数の抗神経抗体が本症で見つまっている。

一方、細胞障害性T細胞が脳に増殖浸潤し、細胞障害性T細胞から分泌されるGranzyme Bによりアポトーシスが神経細胞に起こっていることが病理的に報告された¹³⁾。我々の測定では髄液中のGranzyme Bは初期に高値で、中枢神経系内に進入した細胞障害性T細胞が、HLA class I抗原と同時に何らかの中枢神経系内抗原を認識してGranzyme Bを分泌し、発病初期の神経障害をもたらしていると考えている¹⁴⁾。

これらの知見から我々は、図2に示すような病態を考えている。すなわち、感染により感作を受けたNaïve T cellsが活性化してEffector T cellsになり、BBBを超えて中枢神経系に進入し、細胞障害性T

細胞は交差反応可能な神経分子を発現した神経細胞などにGranzyme Bなどを分泌して、アポトーシスを誘導する。その結果、神経分子の断片化が起こり、中枢神経系で自己抗体産生やサイトカイン分泌が起こり、さらにはmembrane attack complex (MAC)などが形成され、中枢神経系病変が形成されていくと考えている。

発病時にはRasmussen症候群の診断は困難で、まずてんかんの診断の下、抗てんかん薬治療が始まる。その後Rasmussen症候群と診断されると、免疫治療が加わる(図3)^{6, 15)}。血漿交換療法は主にてんかん重積時の適応があり、ガンマグロブリン療法(IVIG)は大きな副作用はなく比較的安全であるが、初回投与後明らかな有効例に絞って継続する。ステロイドパルス治療は初期に有効で、慢性期には重

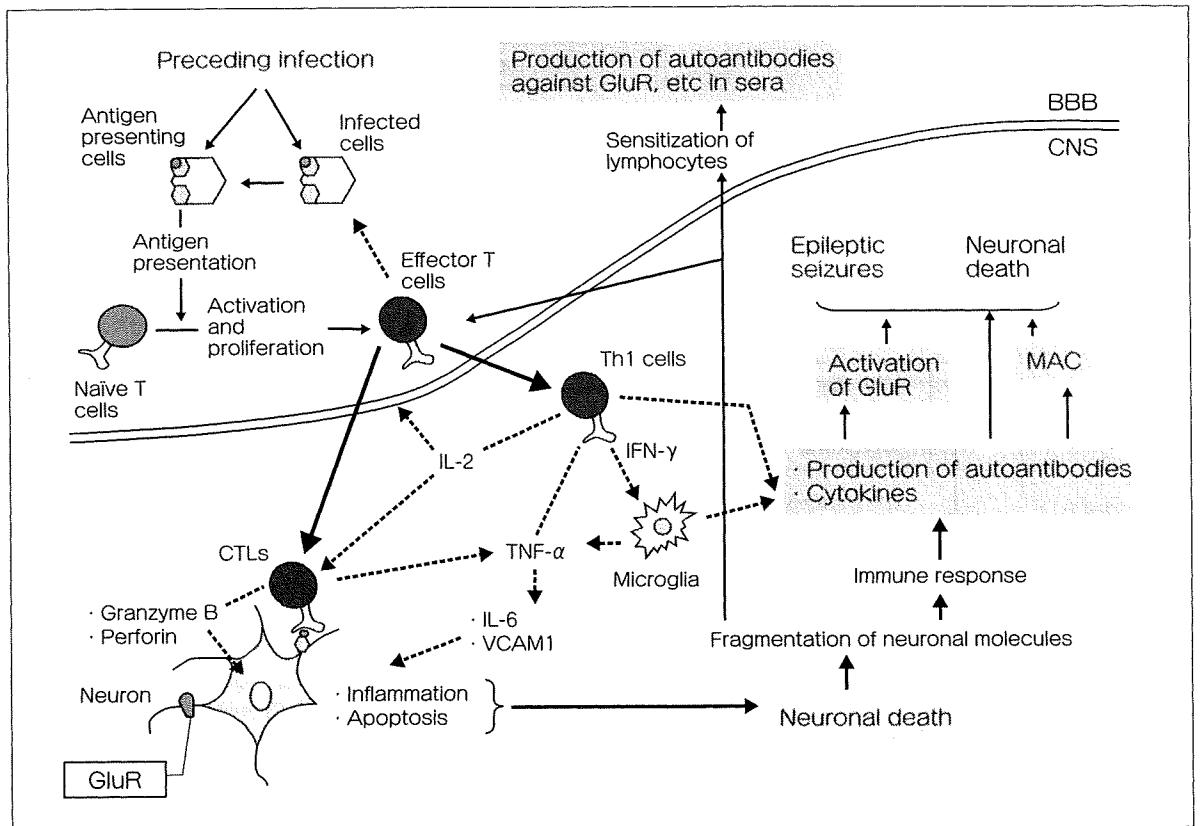


図2 Rasmussen 症候群の免疫病態仮説

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

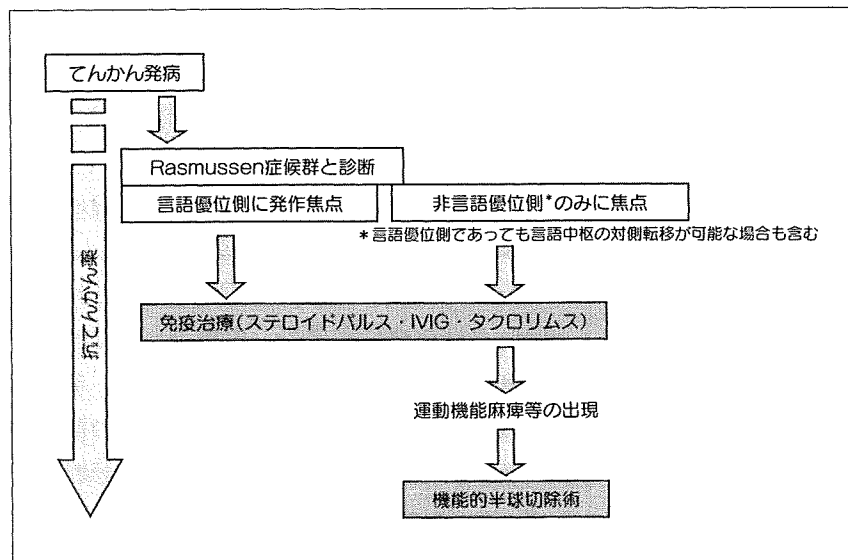


図3 Rasmussen 症候群の治療

積時に適応となる。タクロリムスはてんかん発作には無効であるが、神経機能の退行を防ぐ効果があるとされている¹⁶⁾。麻痺が出現すると、機能的半球切除が検討される。

Ⅲ. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎

辺縁系症状で発病する急性脳炎

のうち、単純ヘルペスウイルス感染が否定できる場合、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHAE; non-herpetic acute limbic encephalitis) と呼ばれる。病態としては①ウ

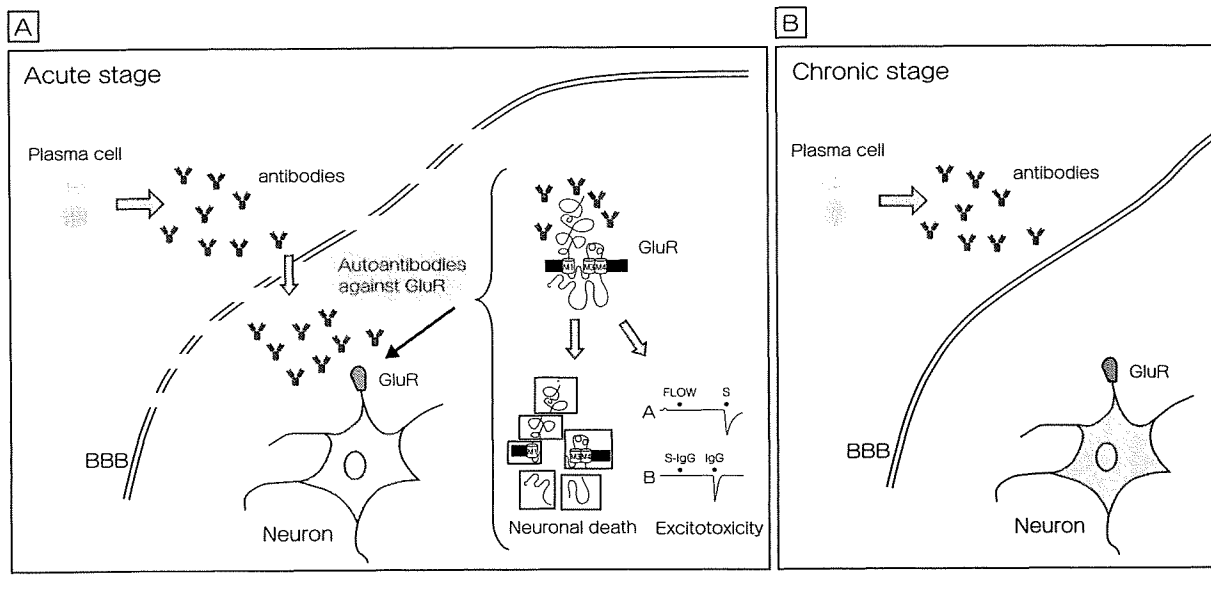


図4 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の病態
 血液中にできたN末エピトープを有する抗GluRε2抗体は、血液脳関門の破綻などにより中枢神経系に至り何らかの急性期脳炎症状に寄与するが、回復期・慢性期になると血液脳関門の回復により髄液中で低下する病態を考えている。

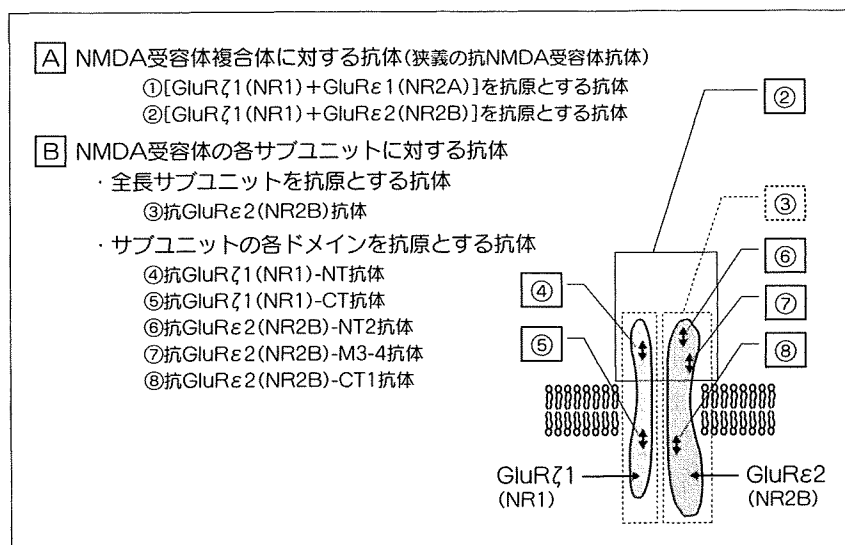


図5 NMDA型GluRに対する抗体の分類とその抗原認識部位
 現在測定されているNMDA型GluR(NR)に対する抗体とその抗原認識部位を示す。①二種類のサブユニットを細胞表面に発現させて、実際の神経細胞表面と同じ複合体構造を作らせて抗原とする抗NMDAR複合体抗体(狭義の抗NMDAR抗体)と、②各サブユニット分子を単独で抗原とし測定する抗体がある。後者はさらに、サブユニット全長を抗原とする抗体と、サブユニットの一部のドメインのペプチドを抗原として用いた抗体がある。②の[GluRζ1(NR1)+GluRε2(NR2B)]を発現させたHEK細胞を抗原とする抗体は、GluRζ1 and or GluRε2の細胞外ドメインを抗原とする抗体である。③の抗GluRε2抗体は、GluRε2全長分子内のどこかを抗原とする抗体である。⑥の抗GluRε2-NT2抗体は、GluRε2分子の細胞外N末を抗原とする抗体である。

ウイルス直接侵襲(1次性)脳炎, ②傍感染性脳炎・脳症, ③傍腫瘍性脳炎・脳症, ④全身性膠原病合併脳炎・脳症, ⑤その他・分類不能があると推定され, 我々は②~④の病態では生体反応として自己免

疫の機序が働いているのではないかという仮説の下, GluRに着目して, 自己免疫介在脳炎の研究を行ってきた^{7, 17~19)}.

成人NHALEでは, 血清中抗GluRε2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GluRε2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。以上より, 血液中にで

きた抗GluR ϵ 2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する可能性を考えている(図4)^{7, 18, 19}。

治療はステロイドパルス治療・IVIG治療が行われることが多い。

IV. 卵巣奇形腫を合併する非ヘルペス性急性辺縁系脳炎

2007年、卵巣奇形腫を伴う傍腫瘍性辺縁系脳炎(NHALE-OT)症例12例の血清・髄液中に、HEK細胞に発現させた[NR1 + NR2B (NR2A)]のNMDA受容体複合体とは反応するが、NR1あるいはNR2B (NR2A)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、Antibodies to NR2B- and NR2A-containing heteromers of the NMDARと記載された(図5-①②)²⁰。当初、この抗体はGluR ζ 1 (NR1)やGluR ϵ 1 (NR2A)またはGluR ϵ 2 (NR2B)の単独分子とは反応せず、複合体の細胞外立体構造を認識している特殊なbispecific antibodyのような抗体と考えられていたが、2008年の9th International Congress of Neuroimmunology (Fort Worth)でのDalmau教授の発表では、NHALE-OTの症例においてGluR ζ 1 (NR1)の細胞外ドメイン(N末)をエピトープとする抗体の重要性が報告され、NMDA受容体複合体に対する抗体というより、GluR ζ 1サブユニットに対する抗体が重要であるという仮説にシフトしてきている。

この疾患での奇形腫の摘出は、脳炎の経過に有効な場合と、無関係な場合があり、脳炎回復後に発見されることもある。

参考文献

- 1) 森 寿. グルタミン酸受容体チャンネルの構造と機能. 生化学 2005; 77: 619-29.
- 2) Groc L, *et al.* NMDA receptor surface mobility depends on NR2A-2B subunits. Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103: 18769-74.
- 3) 高橋幸利, 他. 小児疾患診療のための病態生理, 30. てんかん, 小児内科学特集号, 印刷中.
- 4) Rasmussen T, Olszewski J, Lloyd-Smith D, Focal seizures due to chronic encephalitis. Neurology 1958; 8: 435-45.
- 5) Oguni H, Anderman F, Rasmussen TB. The natural history of the MNI series of forty eight cases. In: Anderman F editor. Chronic Encephalitis and Epilepsy: Rasmussen's Syndrome. Boston: Butterworth-Heinemann 1991; pp.7-35.
- 6) Bien CG, Granata T, Antozzi C, *et al.* Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: A European consensus statement. Brain 2005; 128: 454-71.
- 7) 高橋幸利, 久保田裕子, 山崎悦子, 松田一己. 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: 163-72.
- 8) Rogers SW, Andrews PI, Gahring LC, *et al.* Autoantibodies to Glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. Science 1994; 265: 648-51.
- 9) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, *et al.* Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. Neurology 2003; 61: 891-6.
- 10) Watson R, Lang B, Bermudez I, *et al.* Autoantibodies in Rasmussen's encephalitis. J Neuroimmunology 2001; 118: 148.
- 11) Yang R, Puranam RS, Butler LS, *et al.* Autoimmunity to munc-18 in Rasmussen's encephalitis. Neuron 2000; 28: 375-83.
- 12) Roubertie A, Boukhaddaoui H, Sieso V, de Saint-Martin A, Lellouch-Tubiana A, Hirsch E, Echenne B, Valmier J. Antigial Cell Autoantibodies and Childhood Epilepsy: A Case Re-

- port. *Epilepsia* 2005; 46(8): 1308-12.
- 13) Bien CG, Bauer J, Deckwerth TL, *et al.* Destruction of neurons by cytotoxic T cells: A new pathogenic mechanism in Rasmussen's encephalitis. *Ann Neurol* 2002; 51: 311-8.
- 14) Takahashi Y, Mine J, Kubota Y, Yamazaki E, Fujiwara T, A substantial number of Rasmussen syndrome patients have increased IgG, CD4⁺ T cells, TNF α , and Granzyme B in CSF. *Epilepsia*, 2009; 50: 1419-31.
- 15) 高橋幸利, 西村成子, 角替央野, 他. 自己免疫反応から見たてんかん予防・治療の可能性. *臨床精神薬理* 2007; 10: 607-16.
- 16) Bien CG, Gleissner U, Sassen R, Widman G, Urbach H, Elger CE. An open study of tacrolimus therapy in Rasmussen encephalitis. *Neurology* 2004; 62: 2106-9.
- 17) Takahashi Y, Infections as causative factors of epilepsy. *Future Neurology* 2006; 1: 291-302.
- 18) 高橋幸利. 抗グルタミン酸受容体(2抗体と辺縁系脳炎. *Neuroinfection* 2007; 12: 39-44.
- 19) 高橋幸利, 山崎悦子, 西村成子, 角替央野, 藤原建樹. 急性非ヘルペス性脳炎—自己免疫的アプローチ—. *Neuroinfection* 2008; 6: 85-92.
- 20) Dalmau J, Tu"zu"n E, Wu H, *et al.* Paraneoplastic Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis Associated with Ovarian teratoma, *Ann Neurol* 2007; 61: 25-36.