

症例報告

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

増田 曜章^{1)*} 木村 成志¹⁾ 石橋 正人¹⁾
伊東真知子²⁾ 高橋 幸利³⁾ 熊本 俊秀¹⁾

要旨：42 歳女性例を報告する。視力低下で発症し、頭痛、耳鳴、情動異常が出現した。胞状網膜剝離、蛍光眼底造影検査での脈絡膜の充盈遅延、点状漏出、乳頭の過蛍光より Vogt-小柳-原田病（原田病）と診断した。髄液検査で単核球優位の細胞数増多、抗グルタミン酸受容体（GluR） $\epsilon 2$ IgM 型抗体陽性、頭部 MRI にて左海馬傍回に病変をみとめ、辺縁系脳炎が考えられた。神経症状、髄液所見はステロイド療法で改善した。原田病の病態として自己免疫機序が報告されているが、本例における脳炎の発症にも抗 GluR 抗体などの抗神経抗体の関与の可能性が考えられた。これまで原田病にともなう辺縁系脳炎の報告はないが、今後留意する必要がある。

（臨床神経，49：483—487，2009）

Key words：抗グルタミン酸受容体抗体，Vogt-小柳-原田病，辺縁系脳炎，MRI

はじめに

Vogt-小柳-原田病（以下、原田病）は、日本を中心とするアジアに多く、両側ぶどう膜炎、耳鳴、難聴、脱毛、白斑などを特徴とする疾患である¹⁾²⁾。自己抗原であるメラノサイト関連抗原のチロシナーゼに感作され、炎症性サイトカインを産生する CD4⁺T リンパ球が原田病の発症に中心的な働きをしていると考えられている^{3)~5)}。原田病にともなう神経症状としては、髄膜刺激症状、意識障害、多発脳神経麻痺、片麻痺、運動失調などの髄膜脳炎の報告はあるが、辺縁系脳炎を呈することはきわめてまれである^{6)~12)}。今回、われわれは髄液中の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-原田病の一例を経験したので報告する。

症 例

患者：42 歳，女。

主訴：視力低下，不安・焦燥感，抑うつ。

既往歴：1999 年：胆石症，2001 年：胆嚢摘出術。

家族歴：類症なし。血族結婚なし。

現病歴：2008 年 3 月某日に両眼の歪視を自覚した。翌日より頭痛，視力低下も出現したため，第 3 病日に近医眼科に入院

となった。眼底所見にて後極の網膜浮腫をみとめ，原田病がうたがわれステロイドパルス療法および内服療法が開始された。頭痛と視力低下は改善したが，不安・焦燥感がみられるようになった。ステロイドの減量にともない，第 11 病日に視力低下が再燃したため再度ステロイドパルス療法が施行された。視力低下は改善したが，精神症状が増悪し，第 22 病日の頭部 MRI で左海馬傍回に病変がみとめられた。脳炎がうたがわれ，第 30 病日に当科転院となった。

入院時現症：身長 157cm，体重 65kg，血圧 130/78mmHg，脈拍 68 回/分・整，体温 37.1℃，白髪・脱毛はみとめない。口腔内アフタ・陰部潰瘍なし。胸腹部に異常なし。頸部，体幹，四肢のリンパ節腫脹や紅斑・白斑・脱毛はなし。

神経学的所見：意識清明で意識の変容もみとめなかった。行動異常はみとめなかったが，検査や病気への強い不安，焦燥，抑うつ症状をみとめた。Mini Mental State Examination (MMSE) は 30 点，ウェクスラー成人知能評価尺度・改訂版 (WAIS-R) は言語性 IQ 96，動作性 IQ 85，総 IQ 90 と正常であった。両眼視力低下 (0.03/0.02)，眼底に胞状網膜剝離をみとめ，両側の耳鳴をみとめる他に脳神経では異常はなかった。明らかな髄膜刺激徴候はなく，運動系，感覚系，深部腱反射，自律神経系は正常で病的反射は陰性であった。けいれん発作，口周囲の異常運動などの不随意運動はみとめなかった。

入院時検査所見：白血球数が 19,520/ μ l，総コレステロール 268mg/dl，中性脂肪 159mg/dl と上昇している以外に血算，

*Corresponding author: 大分大学医学部総合内科学第 3 講座〔〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘 1 丁目 1 番地〕

¹⁾大分大学医学部総合内科学第 3 講座

²⁾同 眼科

³⁾国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター小児科

(受付日：2009 年 3 月 9 日)

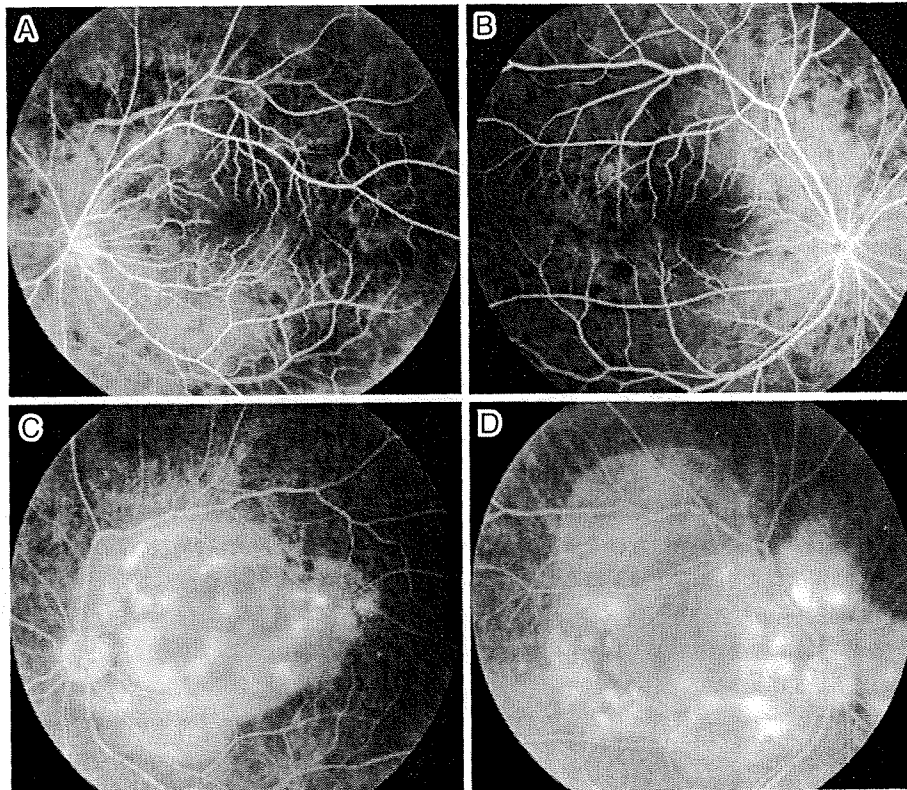


Fig. 1 Fluorescein fundus angiography

Patchy hypofluorescence associated with delayed choroidal filling in an initial episode of inflammation at early fluorescein angiographic phase; (A, B). Spotted choroidal hyperfluorescence and pooling of dye at late phase; (C, D). (A, C) right eye. (B, D) left eye.

生化学, 電解質, 凝固能に異常はなかった. 赤沈値は 3mm/hr であり, 血中の抗核抗体, リウマトイド因子, 抗 ds-DNA 抗体, 抗 SS-A 抗体, 抗 SS-B 抗体などの各種自己抗体は陰性であった. 甲状腺機能検査は正常で抗サイログロブリン抗体, 抗 TPO 抗体は陰性であった. 各種腫瘍マーカーは陰性であり, 血清および髄液の単純ヘルペスウイルス (HSV), 帯状疱疹ウイルス (VZV), Epstein-Barr virus (EBV), サイトメガロウイルス (CMV), インフルエンザウイルスのペア抗体価に有意な増加はみとめなかった. 主要組織適合抗原 (HLA) は A2, A31, B51, B54, DR4, DR11 で原田病と強い相関を示す DRB1*0405 が陽性であった. 脳脊髄液は無色透明で, 初圧 180mmH₂O, 細胞数 49/μl (単核球 49), 蛋白 40mg/dl, 糖 109mg/dl と単核球の細胞数増多をみとめた. 髄液 IL-6 は 1.2 pg/ml と正常であったが, TNF-α 2.68ng/ml と上昇し, IgG index は 0.7 と軽度上昇していた. オリゴクロナルバンドは陰性でミエリン塩基性蛋白の上昇はなかった. HSV, ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV6) の PCR は陰性であった. 細菌・真菌培養, 結核菌塗末・培養および結核菌 PCR はすべて陰性であった. 細胞診では腫瘍細胞はみとめなかった. 血清中の抗グルタミン酸受容体 (GluR) 抗体は陰性だが, 髄液中の GluRe2 IgM 型抗体が陽性であった. 蛍光眼底造影検査 (Fig. 1) は早期像で脈絡膜の充盈遅延, びまん性脈絡膜炎, 後期像で造影剤

の点状漏出, 乳頭の過蛍光をみとめた. 頭部 MRI (Fig. 2A, B, C) では左海馬傍回は T1 強調像にて低信号域, T2 強調像, FLAIR 像にて高信号域を呈し, Gd 造影効果はなかった. ^{99m}Tc-ECD 脳血流 SPECT (Fig. 2D) では, 扁桃体をふくむ側頭葉内側部の血流低下を示した. 脳波は正常であった. 胸腹部 CT スキャンや消化管内視鏡などによる悪性腫瘍の精査では, 異常はなかった.

入院後経過: 原田病と同時期に辺縁系症状を発症し, 他に原因となる疾患もなかったことから原田病にともなう辺縁系脳炎と診断し, プレドニゾン 70mg/日の内服を開始した. 投与 10 日目には頭痛, 耳鳴は消失し, 投与 16 日目より発熱, 辺縁系症状がしだいに改善したためプレドニゾンの内服は漸減した. 頭部 MRI の左海馬傍回の画像異常に変化はみとめなかったが, 第 65 病日の髄液検査では細胞数 8/μl, IgG index 0.38 と改善した. 脳血流 SPECT は施行していない. また, 髄液中の GluRe2 IgM 型抗体は陰性となり, GluRe2 IgG 型抗体が陽性となった. 不安, 焦燥感, 抑うつを中心とした精神症状も消失したため, 第 77 病日に自宅退院となった. 退院後に皮膚症状 (脱毛) をみとめたが, 辺縁系症状の再燃はみられず, 知能, 精神的機能, 生活状況をふくめ, 発症前と同様の生活をおこなっている.

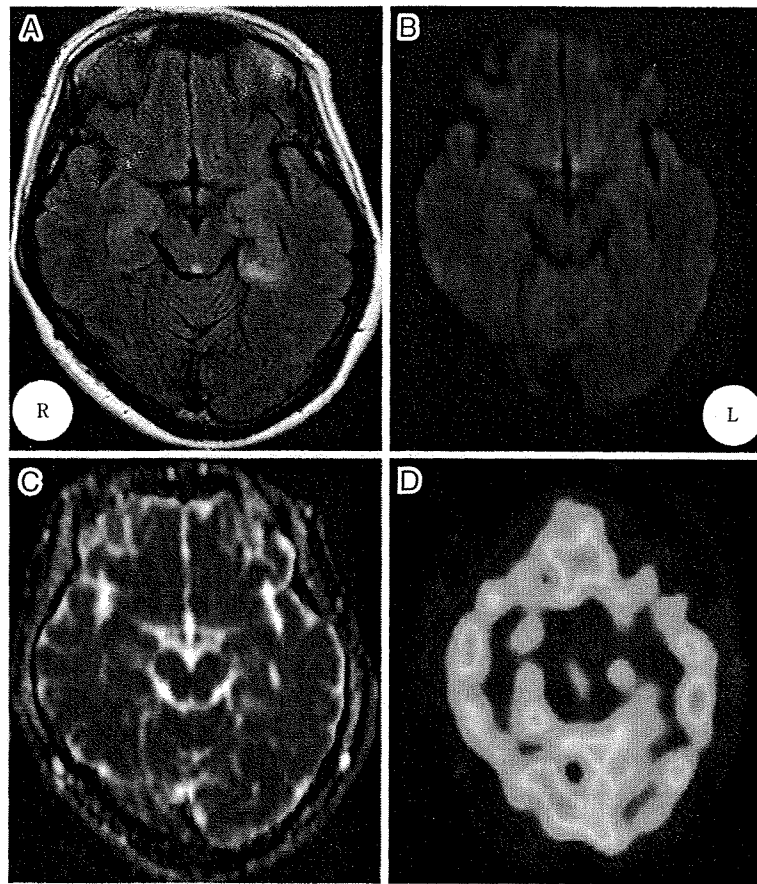


Fig. 2 Brain MRI and SPECT image on the 22nd hospital day.

(A-C) Brain magnetic resonance imaging (MRI) shows a monofocal lesion in the left parahippocampal gyrus. The lesion reveals homogeneously hyperintense on fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR image; TR 8,540/TE 124) (A), diffusion-weighted image (DWI; TR 3,580/TE 78) (B), and apparent diffusion coefficient (ADC; TR 3,580/TE 78) map (C). (D) 99mTc-ethylcysteinate dimmer (ECD)-SPECT image shows hypoperfusion in the left parahippocampal gyrus.

Table 1 Summary of four previously reported cases and the present case of Vogt-Koyanagi-Harada disease presenting with encephalitis.

Author	Year	Age (ys)/Sex	Symptoms	CSF findings		CT/MRI findings
				Cells (/ μ l)	Proteins (mg/dl)	
Kato et al. ⁷⁾	1981	24/F	headache, nausea, anxiety	82	normal	normal (CT)
Trebini et al. ⁸⁾	1991	61/M	headache, ataxia, subconfusional state	90	98	front-temporo-parietal (MRI)
Ikeda et al. ⁹⁾	1992	40/F	disorientation, confusion	297	61	multiple focal lesions (MRI)
Osaki et al. ¹⁰⁾	1995	57/M	headache, nausea, ataxia	111	53	vermis of cerebellum (MRI)
Present Case	2009	42/F	headache, anxiety, depression	49	40	parahippocampal gyrus (MRI)

M = male, F = female, CSF = cerebrospinal fluid, CT = computed tomography, MRI = magnetic resonance imaging.

考 察

本例は、視力低下、頭痛、耳鳴などの症状に加えて、眼底の胞状網膜剝離、蛍光眼底造影検査による脈絡膜の充盈遅延、点状漏出、乳頭の過蛍光の所見をみとめたことから原田病と診断された¹³⁾。HLA が原田病と強い相関を示す DRB1*0405 の

遺伝子型であることも合致した¹⁴⁾。本例で特異な点は眼症状に加えて原田病の発症と同時期に情動異常を主体とする辺縁系症状が出現し、髄液検査で細胞数(単核球)増多と IgG index の上昇、頭部 MRI で左海馬傍回に病変をみとめ、辺縁系脳炎をともなっていたことである。頭部 MRI では左海馬傍回に限局した病変であったが、脳血流 SPECT では側頭葉内側に広範な血流低下をみとめたことから、精神症状の病巣は扁

桃体をふくむ側頭葉内側の障害によるものと考えられた¹⁵⁾。辺縁系脳炎の鑑別疾患として単純ヘルペスウイルス脳炎などのウイルス感染症、傍腫瘍症候群および橋本病、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、関節リウマチ、再発性多発軟骨炎などの自己免疫性疾患に随伴する脳炎^{16)~20)}が挙げられるが、臨床症状や検査所見からはいずれも否定的であり、本例は原田病による辺縁系脳炎と考えられた。原田病には神経疾患が合併することがよく知られているが、なかでも髄膜炎がもっとも多くみられる²¹⁾²²⁾。この他にギラン・バレー症候群、脳血管障害、脳炎、脳神経麻痺などの報告もある^{6)~12)}。このうち脳炎を合併したと考えられる症例の報告は、4例と非常にまれである (Table 1)^{7)~10)}。4例の発症年齢は24~61歳 (平均45.5歳)、男性2例、女性2例であり、臨床症状としては頭痛、嘔気、意識障害、不安などの精神症状、失調などであった。髄液検査では、細胞数、蛋白の増加をみとめるが程度は様々であり、頭部CTやMRIによる画像検査では、3例において右側頭葉、小脳虫部の限局性病変や左尾状核頭部、左内包前脚、左被殻、左大脳門蓋、中脳、小脳に散在する多発性病変を示した。1例には異常はなかった。Trebini⁹⁾らの症例は精神症状と右側頭葉病変がみられた点で本例と類似しているが、病変がより広範であることと失調症状をとまなっている点が本症例とことなっていた。われわれの検索したかぎりでは、これまで本例と同様の辺縁系脳炎を呈した原田病の報告はない。

原田病の発症機序として自己免疫機序が有力であり、チロシナーゼファミリータンパク質が原田病の免疫反応の一つの標的ではないかと提唱されており^{3)~5)}、その他にもミエリン塩基性蛋白に対する細胞性免疫異常や血清中の抗ミエリン抗体の存在の報告もある²³⁾²⁴⁾。しかしながら、中枢神経症状の出現機序における抗神経抗体の関与は検討されていない。本例は抗GluRe2抗体陽性であり、原田病による辺縁系脳炎の発症に自己免疫機序が関与していることを示唆する貴重な症例であると考えられる²⁵⁾²⁶⁾。GluRe2はN-メチル-D-アスパラギン酸受容体 (NMDAR) のサブユニットの一つであり、NMDAR依存的シナプス可塑性と記憶・学習にかかわる分子として重要と考えられている²⁷⁾。抗GluRe2抗体の機能に関しては、NMDAR、またはシナプスのGluRe2が活性化され、神経細胞機能障害・細胞死を生じる可能性が考えられる^{28)~30)}。本例における抗GluRe2抗体の意義としては、原田病の免疫異常により抗GluR抗体が産生され中枢神経組織を障害した、あるいは血管炎や髄膜炎により側頭葉内側面が障害されたことで二次的に抗GluRe2抗体が産生された可能性などが考えられる。これらの証明には、今後の症例の蓄積が必要と思われる。本例は、髄液中の抗GluRe2抗体の存在を証明することにより抗神経抗体が原田病にともなう脳炎の発症に何らかの関与をしている可能性を示した。

文 献

- 1) 村上茂樹, 稲葉 裕, 望月 学ら: 我が国における Vogt-小柳-原田病の全国疫学調査とその頻度・分布に関する

研究. 日眼会誌 1994; 4: 389—392

- 2) Moorthy RS, Inomata H, Rao NA: Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Surv Ophthalmol* 1995; 39: 265—292
- 3) Yamaki K, Kondo I, Nakamura H, et al: Ocular and extraocular inflammation induced by immunization of tyrosinase related protein 1 and 2 in Lewis rats. *Exp Eye Res* 2000; 71: 361—369
- 4) Yamaki K, Gocho K, Hayakawa K, et al: Tyrosinase family proteins are antigens specific to Vogt-Koyanagi-Harada disease. *J Immunol* 2000; 165: 7323—7329
- 5) 望月 学: 眼内炎症と恒常性維持. 日眼会誌 2009; 113: 344—377
- 6) 新田永俊, 高守正治: Vogt-小柳-原田病の経過中に Wallenberg 症候群を呈した1例. *臨床神経* 1989; 29: 505—508
- 7) 加藤政利, 太田龍朗, 大原健士郎ら: 激しい頭痛, 嘔吐を主訴とした Vogt-小柳-原田症候群の1例. *精神医学* 1981; 23: 944—946
- 8) Trebini F, Appiotti A, Bacci R, et al: Vogt-Koyanagi-Harada syndrome: clinical and instrumental contribution. *Ital J Neurol Sci* 1991; 12: 479—484
- 9) Ikeda M, Tsukagoshi H: Vogt-Koyanagi-Harada disease presenting meningoencephalitis. Report of a case with magnetic resonance imaging. *Eur Neurol* 1992; 32: 83—85
- 10) 大崎康史, 松林公蔵, 土居義典ら: 頭部MRIで小脳に特異な造影効果を認めた Vogt-小柳-原田病の1例. *臨床神経* 1995; 35: 1160—1162
- 11) 平城由香子, 鍛先なな子, 庄司紘史ら: 前庭迷路性および小脳性運動失調症, 多彩な脳神経麻痺を呈した Vogt-小柳-原田病の各1例. *臨床神経* 1989; 29: 54—58
- 12) Najman-Vainer J, Levinson RD, Graves MC, et al: An association between Vogt-Koyanagi-Harada disease and Guillain-Barré syndrome. *Am J Ophthalmol* 2001; 131: 615—619
- 13) Read RW, Holland GN, Rao NA, et al: Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease: report of an international committee on nomenclature. *Am J Ophthalmol* 2001; 131: 647—652
- 14) Shindo Y, Inoko H, Yamamoto T, et al: HLA-DRB1 typing of Vogt-Koyanagi-Harada's disease by PCR-RFLP and the strong association with DRB1*0405 and DRB1*0410. *Br J Ophthalmol* 1994; 78: 223—226
- 15) 湯浅龍彦: 辺縁系脳炎の新しい枠組み. *神経内科* 2003; 59: 1—4
- 16) Shaw PJ, Walls TJ, Newman PK, et al: Hashimoto's encephalopathy: a steroid-responsive disorder associated with high anti-thyroid antibody titers—report of 5 cases. *Neurology* 1991; 41: 228—233
- 17) Stübgen J-P: Nervous system lupus mimics limbic en-

- cephalitis. *Lupus* 1998; 7: 557—560
- 18) 井出俊光, 飯塚高浩, 塚原信也ら: Sjögren 症候群を合併した急性辺縁系脳炎の2例. *神経内科* 2003; 59: 121—127
- 19) 楠原智彦, 庄司敏史, 加地正英ら: 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の存在について. *臨床神経* 1994; 34: 1083—1088
- 20) 渡辺俊之, 安田 譲, 田中久貫ら: 精神症候を呈した再発性多発軟骨炎の一例. *臨床神経* 1997; 37: 243—248
- 21) Ohno S, Minakawa R, Matsuda H: Clinical studies of Vogt-Koyanagi-Harada's disease. *Jpn J Ophthalmol* 1988; 32: 334—343
- 22) Kira J: Vogt-Koyanagi-Harada disease and polymorphonuclear leukocytes pleocytosis in cerebrospinal fluid. *Intern Med* 2006; 45: 839—840
- 23) Manor RS, Livni E, Cohen S: Cell-mediated immunity to human myelin basic protein in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1979; 18: 204—206
- 24) Iversen TH, Sverrisson T: Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. A case report. *Acta Ophthalmol* 1986; 64: 235—238
- 25) 高橋幸利: 抗グルタミン酸受容体 $\epsilon 2$ 抗体と辺縁系脳炎. *Neuroinfection* 2007; 12: 39—44
- 26) 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—896
- 27) 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—629
- 28) Papadia S, Hardingham GE: The dichotomy of NMDA receptor signaling. *Neuroscientist* 2007; 13: 572—579
- 29) Hardingham GE, Fukunaga Y, Bading H: Extrasynaptic NMDARs oppose synaptic NMDARs by triggering CREB shut-off and cell death pathways. *Nat Neurosci* 2002; 5: 405—414
- 30) Hardingham GE: 2B synaptic or extrasynaptic determines signalling from the NMDA receptor. *J Physiol* 2006; 572: 614—615

Abstract

A case of Vogt-Koyanagi-Harada disease associated with non-herpetic acute limbic encephalitis with autoantibodies against glutamate receptor $\epsilon 2$ in the cerebrospinal fluid

Teruaki Masuda, M.D.¹⁾, Noriyuki Kimura, M.D.¹⁾, Masato Ishibashi, M.D.¹⁾,
Machiko Ito, M.D.²⁾, Yukitoshi Takahashi, M.D.³⁾ and Toshihide Kumamoto, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Internal Medicine III, Oita University, Faculty of Medicine

²⁾Department of Ophthalmology, Oita University, Faculty of Medicine

³⁾Department of Pediatrics, National Epilepsy Center, Institute of Epilepsy and Neurological Disorders

We report a case of Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) disease associated with non-herpetic acute limbic encephalitis with autoantibodies against glutamate receptor $\epsilon 2$ in the cerebrospinal fluid. A 42-year-old woman developed a complaint of visual distortion, visual disturbance, headache and mild psychiatric symptoms, such as anxiety and depression. She was diagnosed as VKH through the findings of fluorescein fundus angiography, which revealed patchy hypofluorescence associated with delayed choroidal filling at early fluorescein angiographic phase, and spotted choroidal hyperfluorescence and pooling of dye at late phase. Analysis of the cerebrospinal fluid (CSF) showed slight increase of leukocyte count (49/ μ l, mononuclear cells) and immunoglobulin (Ig) G index. An anti-GluRe2 IgM antibody was positive in CSF. Brain magnetic resonance imaging (MRI) showed a monofocal hyperintensity lesion in the left parahippocampal gyrus on T2-weighted and fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) images. We diagnosed her VKH disease associated with non-herpetic acute limbic encephalitis. She was treated with oral prednisone, 70 mg day and her symptoms have gradually improved. To our knowledge, meningoencephalitis in VKH disease is extremely rare and the analysis of anti-GluRe2 IgM antibody in CSF has not been reported. We speculate that a certain immunologic mechanism, including the anti-GluRe2 IgM antibody, contributes to the pathogenesis of the VKH disease with non-herpetic acute limbic encephalitis.

(*Clin Neurol*, 49: 483—487, 2009)

Key words: Anti-glutamate receptor antibody, Vogt-Koyanagi-Harada disease, limbic encephalitis, MRI

2

てんかんと免疫

高橋幸利

静岡てんかん・神経医療センター臨床研究部長・小児科
岐阜大学医学部小児病態学客員臨床系医学教授

最上友紀子

静岡てんかん・神経医療センター小児科

高山留美子

静岡てんかん・神経医療センター小児科

向田壮一

静岡てんかん・神経医療センター小児科

池上真理子

静岡てんかん・神経医療センター小児科

はじめに

てんかんと免疫の関係は、

- ① てんかん原性・発作原性過程における免疫の関与
- ② 抗てんかん薬による免疫系への影響

などがある。

前者では、近年の免疫学的手法のてんかん研究への新たな導入により、自己抗体などの液性免疫・サイトカインなどを含む細胞性免疫が、てんかん原性変化・

発作原性変化に関係しているてんかんの存在が、基礎研究・臨床研究のなかで明らかになってきた。後者の抗てんかん薬による免疫系への影響は、免疫グロブリンの低下などが有名である。

1 Rasmussen 症候群

自己免疫がてんかん発病に関与することが最初に報告されたのが Rasmussen 症候群である¹⁾。神経症状のない健常者になんらかの先行感染症があった後に限局性に慢性炎症が起こり、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)²⁻⁵⁾。発病年齢は平均 7.2±6.4 歳で小児期に

Key Words

■ Autoantibodies ■ GluR ϵ 2(NR2B)
■ cytokine ■ Granzyme B

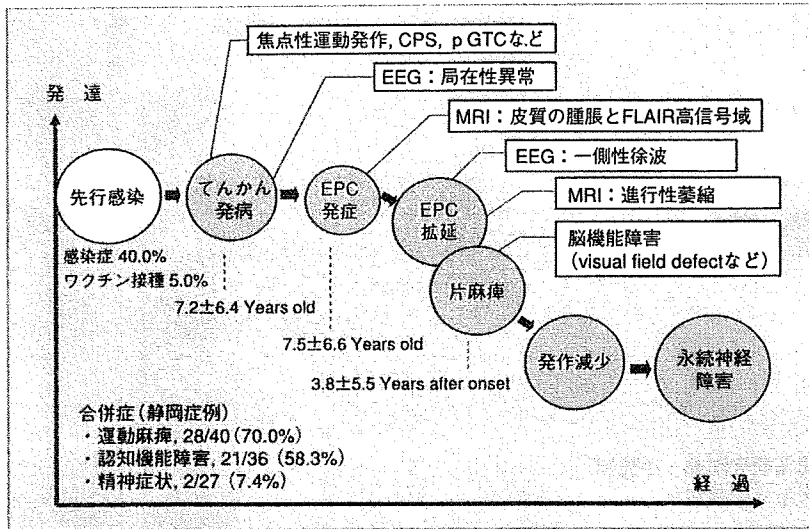


図1 Rasmussen 症候群の臨床経過

先行感染症などに続いててんかん発作で発病し、その後特徴的なてんかん発作である epilepsia partialis continua (EPC) が半数に出現する。治療が適切でない時、月～年単位の速度で徐々に脳機能が退行し、一肢麻痺から片麻痺に進展、認知機能障害なども顕在化してくる。かなり進行すると発作は少なくなり、永続的な神経障害を残す。

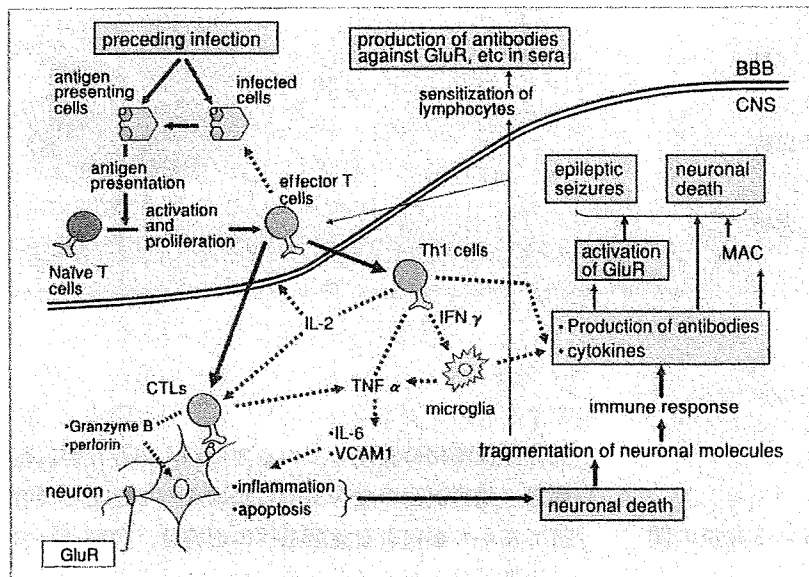


図2 Rasmussen 症候群の免疫病態仮説
末梢で感染などにより活性化された effector T 細胞 (CD 8+T 細胞・CD 4+T 細胞) が、血液脳関門を通過し CNS に入り、HLA class I/class II・T 細胞レセプター依存性に神経細胞などにアポトーシス・サイトカインによる障害を起こす。その結果、変性した GluR などに対して CNS 内で抗神経抗体が作られ、その抗体もなんらかの役割を病態に果たしているものと推定している。
cytotoxic T cell ; CTL, membrane attack complex ; MAC.

多いが、成人でも発病することがある。脳炎の組織診断が術前には困難なことが多く、Rasmussen 症候群として扱われることも多い。

われわれは、本症候群の免疫病態を図2のように考えている。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、血液脳関門 (blood brain barrier ; BBB) を超えて中枢神経系に進入し、細胞障害性 T 細胞 (cytotoxic T cell ;

CTL) 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、さらには補体のうちの C5b から C9 までの5つの蛋白が集合した membrane attack complex (MAC) などが形成され、中枢神経系病変が進行すると考えている。

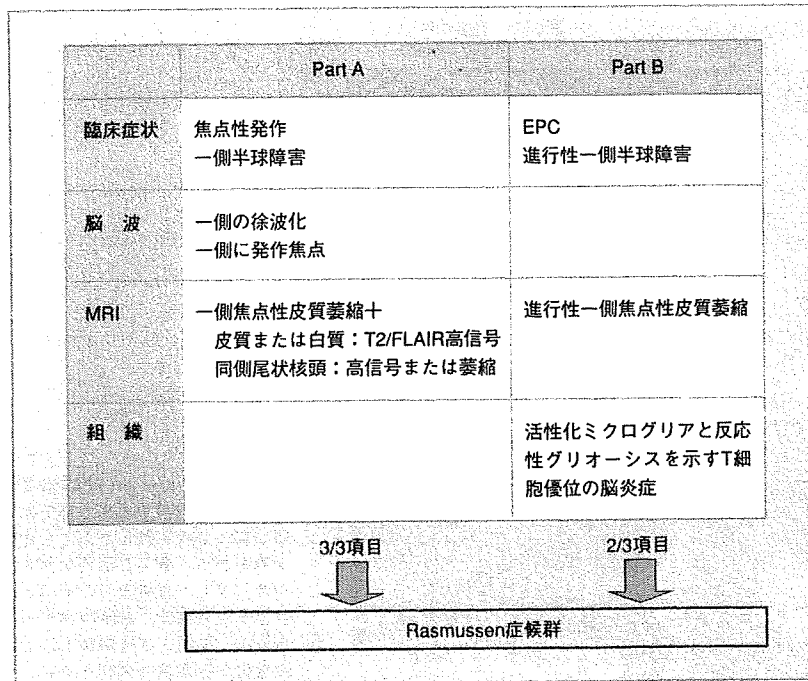


図3 Rasmussen 症候群の診断基準

診断は、臨床症状、脳波所見、MRI 所見に加えて、組織所見における活性化ミクログリアと反応性グリオシスを示す T 細胞優位の炎症が重要である(図 3)⁶⁾。臨床症状としては、焦点性発作と一側半球障害が重要で、発病時の発作では焦点性運動発作、複雑部分発作、二次性全般化強直間代発作などが多く、その後約半数の症例では *epilepsia partialis continua*(EPC) が出現する。発病初期は月単位の発作頻度であるが、徐々に増加し日単位の発作頻度となり、前駆期から急性期に移行する。一側半球障害としては、片麻痺などが有名である。脳波所見では一側の徐波化がみられ、一側に発作焦点が存在する。MRI 所見は通常発病後 1 年以内に出現し、一側の焦点性皮質腫脹→萎縮に加えて、皮質または白質に T 2/FLAIR 高信号、同側尾状核頭の高信号または萎縮がみられるのが特徴である(図 4, 5)。

免疫学的検査による診断としては、抗グルタミン酸受容体(GluR)3 抗体⁷⁾、抗 GluRε 2 抗体⁷⁻⁹⁾、acetylcholine receptor α 7 subunit¹⁰⁾ や munc-18¹¹⁾ に対する抗体の証明が参考となるが、必ずしも全例に認め

られるわけではなく、また Rasmussen 症候群以外の自己免疫関与の神経疾患でも認められることがあるので注意を要する。これらの自己抗体の機能は別の総説を参照願いたい⁵⁾。CTL が分泌する Granzyme B は、血清中の値は本症候群・疾病対照・正常対照で有意差は認めないが、髄液中の Granzyme B は初期に高値で、本症候群と疾病対照間で有意差を認め、診断に役立つ¹²⁾。そのほかにも髄液中の免疫マーカーは時期に応じた推移を示し、初期には IFNγ, IL-12 などが高値で髄液細胞数も軽度上昇しているがその後は低下する。TNFα は全経過高値で、アルブミンは慢性期に高値となる(図 6)。

治療は、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もと抗てんかん薬の治療が始まる(図 7)。その後の経過から Rasmussen 症候群と診断されると、免疫治療が加わる^{5,13,14)}。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

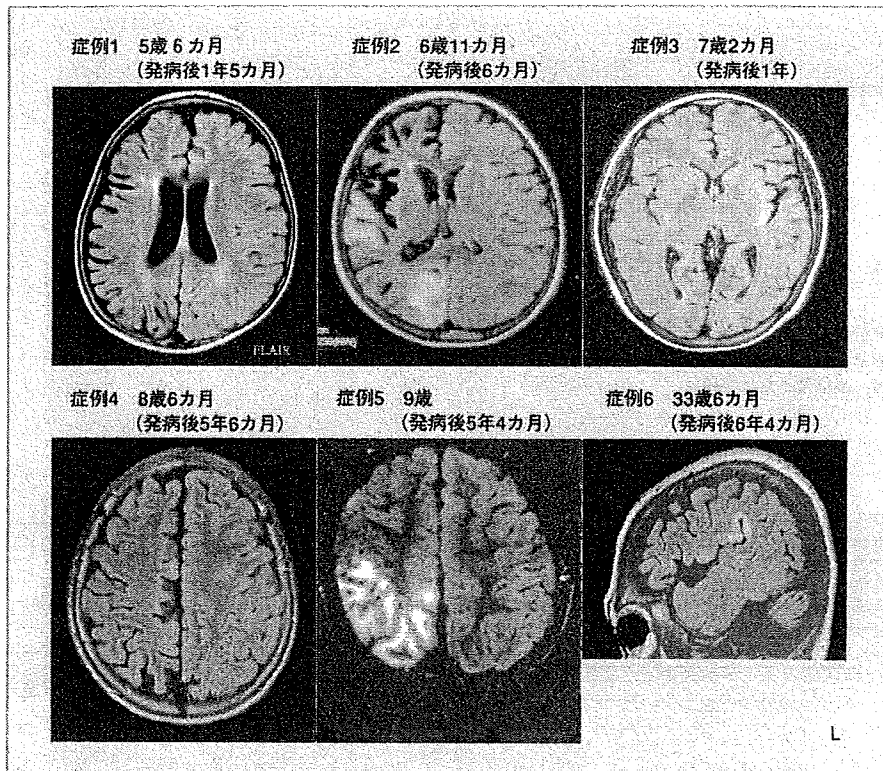


図4 Rasmussen 症候群の MRI

症例1は発病後1年5カ月であるが、右前頭部に葉脈を残したような皮質の萎縮がみられる。症例2は発病後6カ月であるが、すでに右前頭部の萎縮と後頭部に及ぶ高信号病変、右尾状核頭の萎縮がみられる。症例3は発病後1年であるが、左島にのみ高信号病変を認め、症例4は右半球に萎縮病変のみを認め、症例5は皮質下白質に高信号病変を認め、症例6は限局性の皮質高信号病変を認める。

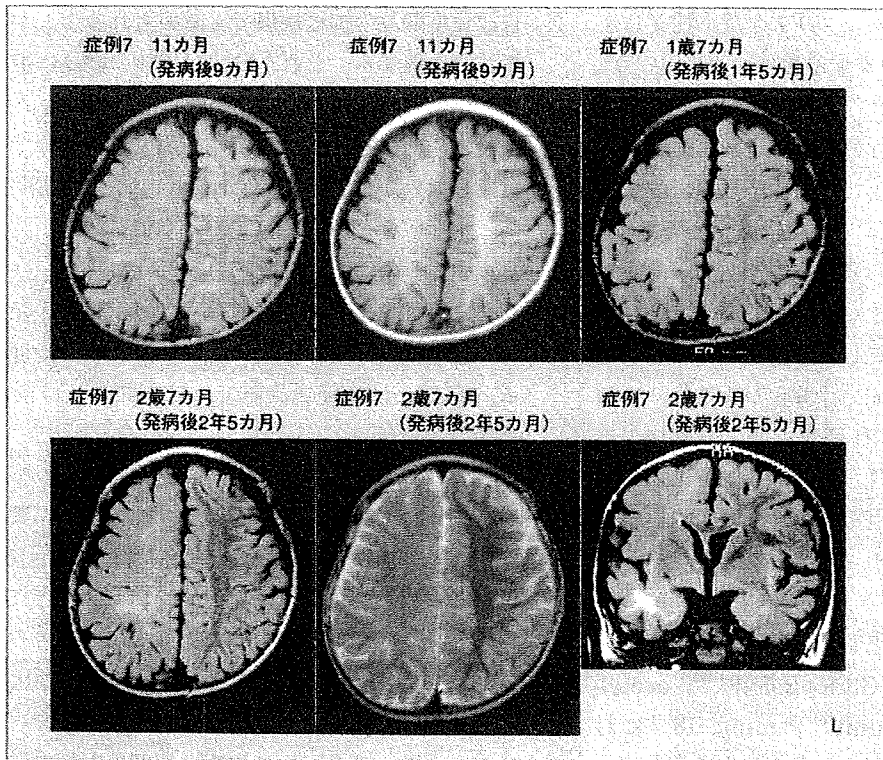


図5 Rasmussen 症候群症例の MRI 経過

症例7は生後2カ月にてんかん発病し、その後難治に経過し、当センターで機能的半球切除術を受け、Rasmussen 症候群と診断された症例である。生後11カ月には FLAIR 画像で右前頭葉の脳溝の狭小化、皮髄境界の不鮮明化、T1 強調画像で皮質の腫脹がみられた。1歳7カ月には FLAIR 画像で右前頭葉の白質の高信号化と軽い萎縮傾向が出現、2歳7カ月には FLAIR 画像で頭頂部、側頭部などの白質高信号が増強、T2 強調画像でもびまん性の右半球白質高信号(側頭葉優位)を認めた。

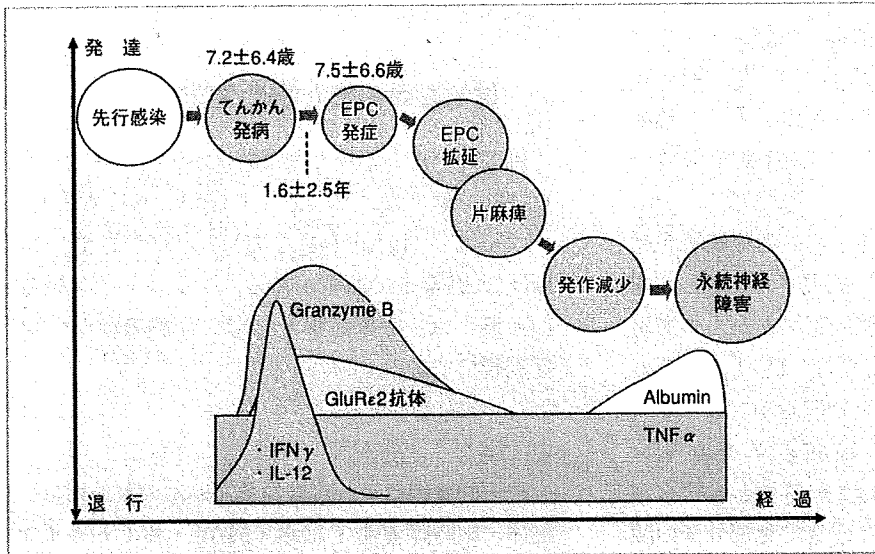


図6 Rasmussen 症候群の免疫マーカーの推移

免疫マーカーは時期に応じた推移を示し、初期には IFN γ 、IL-12 などが高値で髄液細胞数も軽度上昇しているがその後は低下する。TNF α は全経過高値で、アルブミンは慢性期に高値となる。髄液抗 GluRe2 抗体は、慢性期には検出頻度が低下する。

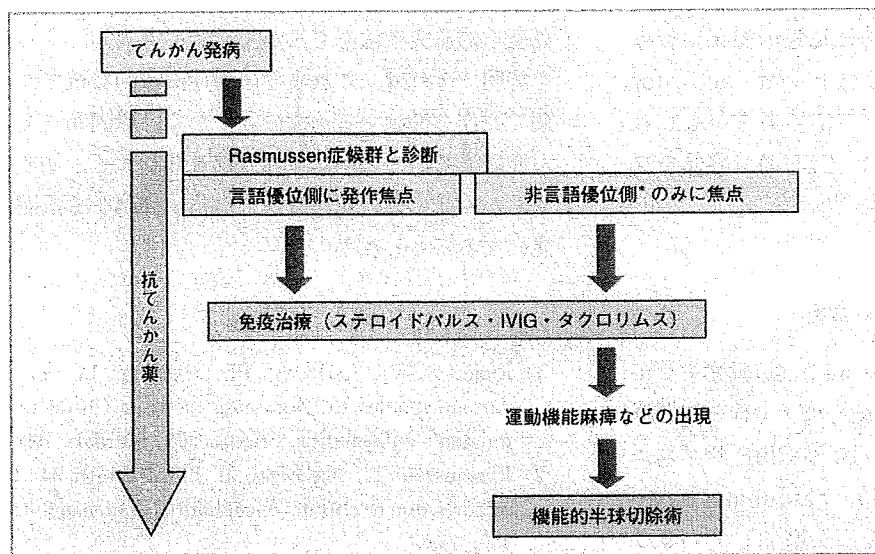


図7 Rasmussen 症候群の治療

* : 言語優位側であっても言語中枢の対側転移が可能な場合も含む。

には重積時に適応となる。タクロリムスはてんかん発作抑制には無効であるが、神経機能の退行を防ぐ効果があるとされている¹⁵⁾。運動麻痺が出現すると、機能的半球切除が検討される¹⁶⁾。

2 側頭葉てんかん

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細胞の増殖を特徴とするが¹⁷⁾、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 *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、シナプス再構成・GABA 作動性介在ニューロン機能低下などの神経ネットワークの変化をきたすことで、興奮性の獲得につながっていると考えら

れている^{18,19)}。しかし、最近の免疫学的研究のなかで内側側頭葉てんかんの海馬硬化組織の錐体ニューロンにMACが沈着していることが報告され²⁰⁾、MACが神経細胞死に関与している可能性が出てきた。Rasmussen症候群の抗GluR3抗体が神経細胞発現分子に付着するとMACが形成され、細胞膜にfunctional poreができ脱分極、浸透圧性の細胞破壊が起こり、ラットではてんかん発作が誘発されることが報告されている^{21,22)}。また、内側側頭葉てんかんの海馬硬化部分でのサイトカイン解析では、IL-1 β とその受容体系が活性化されていることが明らかとなっている²³⁾。海馬硬化組織のグリア細胞のケモカイン(CCL3・CCL4)の発現が亢進していることも明らかとなっている²⁴⁾。今後のさらなる研究で免疫分子の関与が詳細に解明されていくものと思われる。

てんかん原性あるいは発作原性過程に対する免疫学的治療として、IL-1 β による神経毒性の発現に関与するMMP-9, urokinase plasminogen activator (uPK)の抑制薬²⁵⁾も将来的には有望であるかもしれない。また、ケモカイン(CCL3・CCL4)受容体をブロックする治療も検討されている²⁴⁾。

3 皮質形成異常によるてんかん

皮質形成異常(cortical dysplasia ; CD)動物モデルのうち、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GluRサブユニットのうちのNR2B(GluR ϵ 2), 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²⁶⁾。てんかん外科症例のCD部位の解析ではNR2B(GluR ϵ 2)とNR1(GluR ζ 1)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がCDのニューロンの興奮性の獲得に寄与している可能性が判明している²⁷⁾。しかし、近年の研究では、IL-1 β とその受容体系がCD部位で発現増加していることが明らかとなっていて²³⁾、内側側頭葉てんかんと同様に新たな免疫系をターゲットとした治療

が可能かもしれない。

4 抗てんかん薬と免疫グロブリン

抗てんかん薬服用と因果関係が否定できない免疫グロブリン低下は、ゾニサミド(IgA, IgGなど)、カルバマゼピン(IgA, IgGなど)、フェニトイン(IgA, IgGなど)などで記載がある。フェニトイン投与中のIgA低下は、臨床症状としての易感染性がなければ経過観察でよい。

結 論

後天的要因による症候性てんかんのなかには、自己抗体・細胞障害性T細胞・MAC・サイトカインなどの自己免疫に関係する分子・細胞が病態に関与するてんかんがかなり含まれていると思われる。新たな自己免疫学的研究手法をてんかん研究に導入し、その病態を解明できれば、これまでの対症療法的な抗てんかん薬で発作を抑制する治療のみでなく、原因からてんかん発病までのてんかん原性過程を抑制する、あるいはてんかん発病後の発作原性の増強を抑制する治療が可能になるかもしれない。

References

- 1) Rogers SW, Andrews PI, Gahring LC et al: Autoantibodies to Glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. *Science* 265 : 648-651, 1994
- 2) Rasmussen T, Olszewski J, Lloyd-Smith D: Focal seizures due to chronic encephalitis. *Neurology* 8 : 435-445, 1958
- 3) Oguni H, Anderman F, Rasmussen TB: The natural history of the MNI series of forty eight cases. In: *Chronic Encephalitis and Epilepsy: Rasmussen's Syndrome* (Anderman F ed). Butterworth-Heinemann, Boston, 1991, pp.7-35
- 4) Bien CG, Granata T, Antozzi C et al: Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: A European consensus statement. *Brain* 128 : 454-471, 2005
- 5) 高橋幸利, 久保田裕子, 山崎悦子ほか: 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 48 : 163-172, 2008
- 6) Bien CG, Granata T, Antozzi C et al : Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis : a European consensus statement. *Brain* 128 : 454-471, 2005
 - 7) Rogers SW, Andrews PI, Gahring LC et al : Autoantibodies to Glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. *Science* 265 : 648-651, 1994
 - 8) Takahashi Y, Mori H, Mishina M et al : Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. *Neurology* 61 : 891-896, 2003
 - 9) Takahashi Y, Mori H, Mishina M et al : Autoantibodies and cell-mediated autoimmunity to NMDA-type GluR ϵ 2 in patients with Rasmussen's encephalitis and chronic progressive epilepsy partialis continua. *Epilepsia* 46 : S 152-S 158, 2005
 - 10) Watson R, Jepson JEC, Bermudez I et al : α 7-Acetylcholine receptor antibodies in two patients with Rasmussen encephalitis. *Neurology* 65 : 1802-1804, 2005
 - 11) Yang R, Puranam RS, Butler LS et al : Autoimmunity to munc-18 in Rasmussen's encephalitis. *Neuron* 28 : 375-383, 2000
 - 12) Takahashi Y, Mine J, Kubota Y et al : A substantial number Rasmussen syndrome patients have increased IgG, CD4⁺ T cells, TNF α , Granzyme B in CSF. *Epilepsia* 50 : 1419-1431, 2009
 - 13) 高橋幸利, 西村成子, 角替央野ほか : 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 10 : 607-616, 2007
 - 14) 高橋幸利, 久保田裕子, 今井克美ほか : 小児の慢性進行性持続性部分てんかん・ラスムッセン症候群. 小児内科 41 : 445-449, 2009
 - 15) Bien CG, Gleissner U, Sassen R et al : An open study of tacrolimus therapy in Rasmussen encephalitis. *Neurology* 62 : 2106-2109, 2004
 - 16) 馬場好一 : 外科治療. 小児てんかん診療マニュアル (藤原建樹 監, 高橋幸利 編). 診断と治療社, 東京, 2006, pp. 85-92
 - 17) Eid T, Williamson A, Lee TS et al : Glutamate and astrocytes—key players in human mesial temporal lobe epilepsy? *Epilepsia* 49 : 42-52, 2008
 - 18) 高橋幸利, 池上真理子, 向田壮一 : てんかん. 小児内科増刊号 41 : 728-734, 2009
 - 19) 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
 - 20) Tooyama I, Yasuhara O, Kubota Y et al : Immunohistochemical demonstration of membrane attack complex in the hippocampus with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 38 : S 58, 1997
 - 21) Xiong ZO, McNamara JO : Fleeting activation of ionotropic glutamate receptors sensitizes cortical neurons to complement attack. *Neuron* 36 : 363-374, 2002
 - 22) Xiong ZO, Qian W, Suzuki K et al : Formation of complement membrane attack complex in mammalian cerebral cortex evokes seizures and neurodegeneration. *J Neurosci* 23 : 955-960, 2003
 - 23) Vezzani A, Ravizza T, Balosso S et al : Glia as a source of cytokines : Implications for neuronal excitability and survival. *Epilepsia* 49 : S 24-S 32, 2008
 - 24) van Gassen KL, Wit M de, Koerkamp MJ et al : Possible role of the innate immunity in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 49 : 1055-1065, 2008
 - 25) 高橋幸利, 西村成子, 角替央野ほか : てんかんと自己免疫. 最新精神医学 11 : 349-354, 2006
 - 26) Takase K, Shigeto H, Suzuki SO et al : Prenatal freeze lesioning produces epileptogenic focal cortical dysplasia. *Epilepsia* 49 : 997-1010, 2008
 - 27) Ying Z, Bingaman W, Najm IM : Increased numbers of coassembled PSD-95 to NMDA-receptor subunits NR2B and NR1 in human epileptic cortical dysplasia. *Epilepsia* 45 : 314-321, 2004

Rasmussen 脳炎 (症候群)

高橋 幸利 山崎 悦子 松田 一己

はじめに

Rasmussen 脳炎 (症候群) の概念は 1958 年に Rasmussen らが、術前には予期し得なかつた限局性脳炎の組織所見を有する難治部分てんかん手術症例を 3 例報告したのが始まりである¹⁾。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) があつた後に限局性に慢性炎症がおこり、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)^{1)~5)}。発病年齢は平均 7.2 ± 6.4 歳で小児期に多いが、成人でも発病することがある。脳炎の組織診断が術前には困難なことが多く、ウイルス直接侵襲がないことから、Rasmussen 症候群として扱われることも多い。

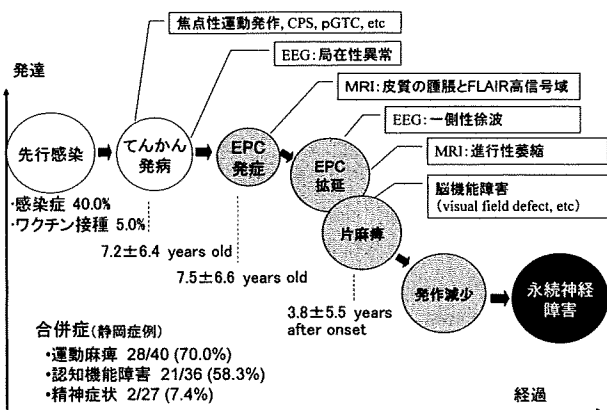


図 1 Rasmussen 症候群の臨床経過

先行感染症などに続いててんかん発作で発病し、その後特徴的なてんかん発作である EPC (epileptia partialis continua) が出現することが多い。治療が適切でないと、月から年単位の速度で徐々に脳機能が退行し、一肢麻痺から片麻痺に進展、認知機能障害なども顕在化してくる。かなり進行すると発作は少なくなり、永続的な神経障害を残す。

病態

当初はウイルス感染が原因と考えられ、様々な病原体検索や抗ウイルス剤の投与も行われてきたが、1991 年に Rogers らが AMPA 型グルタミン酸受容体 (GluR) のうちの GluR 3 に対する自己抗体が患者血清中に存在することを報告して以来⁶⁾、自己免疫学的見地からの病態研究が始まった。

液性自己免疫研究では、抗 GluR 3 抗体以外に、われわれが報告した抗 GluR ϵ 2 抗体⁷⁾、acetylcholine receptor α 7 subunit⁸⁾ や munc-18⁹⁾ に対する抗体、抗グリア細胞抗体¹⁰⁾ など複数の抗神経抗体が見つっている。これらの抗体は Rasmussen 症候群に特異的なものではなく、他の疾患でも検出され⁴⁾、診断マーカーというより病態マーカーと考

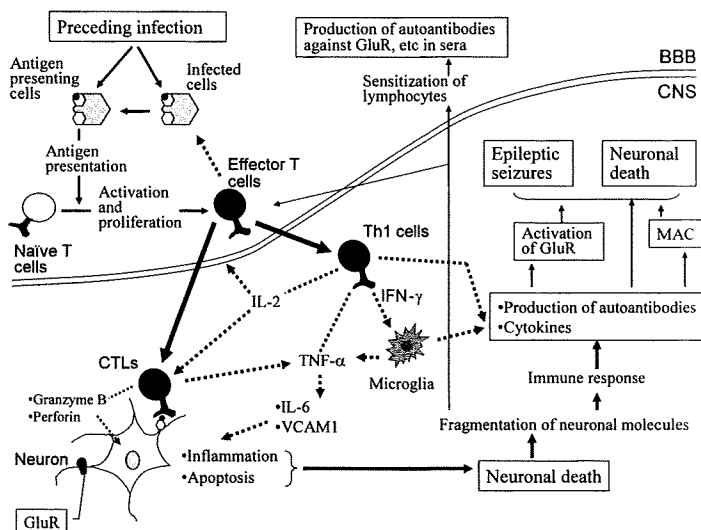


図 2 Rasmussen 症候群の免疫病態仮説

末梢で感染等により活性化された effector CD 8⁺T 細胞・CD 4⁺T 細胞が、血液脳関門 (BBB) 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等にアポトーシス・サイトカインによる障害をおこす。その結果、変性した GluR 等に対して 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おいて果たしているものと推定している。

たかはし ゆきとし 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・小児科
 やまさき えつこ 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター
 まつだ かずみ 同

0289-0585/09/¥500/論文/JCOPY

1279

症例1. 5Y6M(発病後1Y5M) 症例2. 6Y11M(発病後6M) 症例3. 7Y2M(発病後1Y)

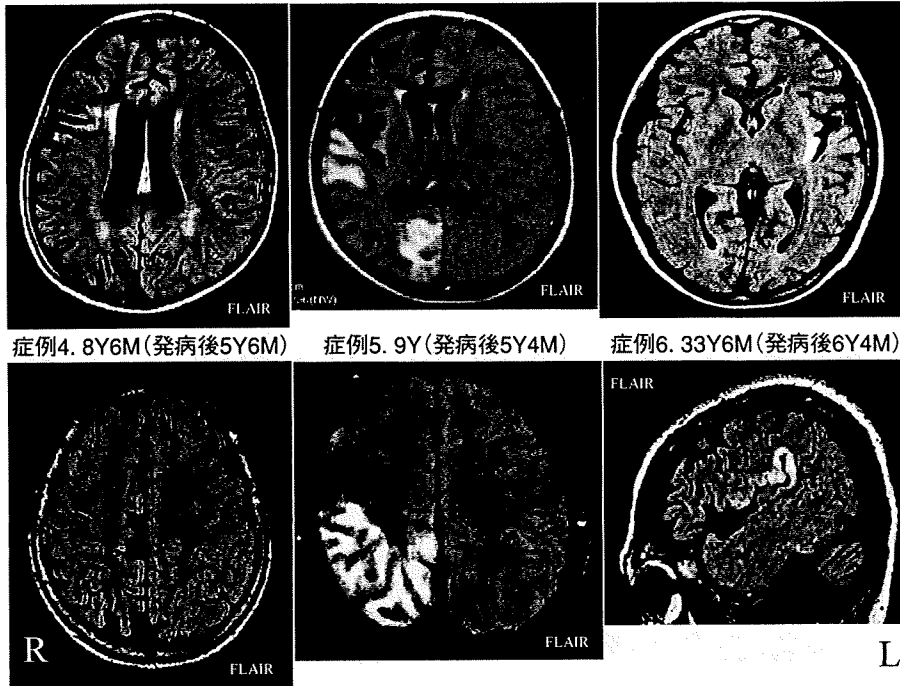


図3 Rasmussen 症候群のMRI

症例1は発病後1年5か月であるが、右前頭部に葉脈を残したような皮質の萎縮がみられる。症例2は発病後6か月であるが、すでに右前頭部の萎縮と後頭部に及ぶ高信号病変、右尾状核頭の萎縮がみられる。症例3は発病後1年であるが、左島にのみ高信号病変を認め、症例4は右半球に萎縮病変のみを認め、症例5は皮質下白質に高信号病変を認め、症例6は限局性の皮質高信号病変を認める。

えられている。抗 GluR 3 抗体の細胞生物学的作用は GluR 活性化・興奮毒性による神経細胞死、補体依存性の細胞障害、補体非依存性の神経細胞死が明らかとなっている⁴⁾。抗 GluRε 2 抗体には明らかな電気生理学的作用を見出せていない¹¹⁾。しかし、SLE 患者の抗 ds-DNA 抗体は、GluRε 2 (NR 2 B) などの細胞外ドメインの N 末にある 283-287 番目のアミノ酸配列 (Asp/Glu-Trp-Asp/Glu-Tyr-Ser/Gly) と ds-DNA 間に分子相同性があるため、中枢神経系で GluRε 2 などと交叉反応し、海馬にアポトーシスなどをおこし、行動や認知機能に影響を与えることが動物実験で示されている¹²⁻¹⁴⁾。

患者脳での免疫組織研究では、細胞障害性 T 細胞が増殖浸潤していること、細胞障害性 T 細胞から分泌される Granzyme B によるアポトーシスが神経細胞におこっていることが明らかになっている¹⁵⁾。われわれは、血清中の Granzyme B は対照と有意差を認めないが、髄液中の Granzyme B は有意に本症で高値であることを見出した (Mann-Whitney's U test, $p=0.0005$)。よって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、神経系に障害をもたらしていることが分かった¹⁶⁾。

これらの知見から、われわれは図2に示すような病態を考えている。即ち、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、血液脳関門 (BBB) を超えて中枢神経系に進入し、細胞障害性 T 細胞は交叉反応可能な神経分子を発現した神経細胞等に 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おこり、中枢神経系で自己抗体産生やサイトカイン分泌がおこり、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ると考えている。

画像所見

MRI では萎縮性病変と FLAIR 高信号病変などが出現する。急性期には、病変部の T 細胞とアストログリアの増加に対応して皮質の腫脹と T 2 あるいは FLAIR 強調画像にて高信号域を、その後は進行性の萎縮病変を認めるとされている¹⁷⁾。しかし実際には種々のパターンがあり、年齢によっても進行速度が異なる¹⁸⁾。初期には FLAIR 高信号病変を認めることが多いが、明らかな MRI 病変を認めない症例もある。全経過で見ると萎縮性病変は 80% 以上に、T 2 強調画像や FLAIR 画像での高信号病変も 80% 以上に

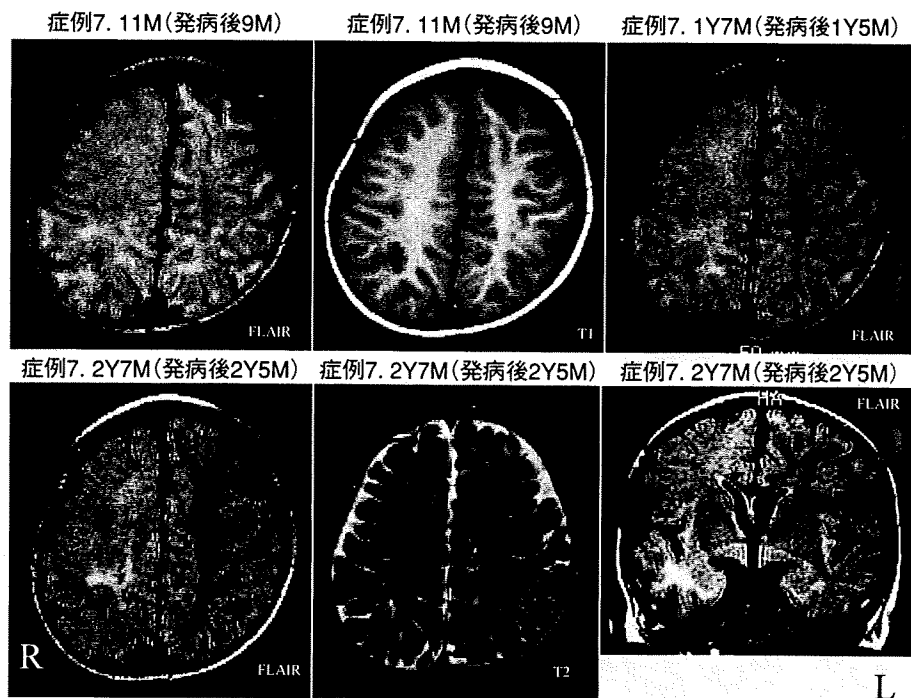


図 4 Rasmussen 症候群症例の MRI 経過

症例 7 は生後 2 か月にてんかん発病し、その後難治に経過し、当センターで機能的半球切除術を受け、Rasmussen 症候群と診断された症例である。生後 11 か月には FLAIR 画像で右前頭葉の脳溝の狭小化、皮髄境界の不鮮明化、T1 強調画像で皮質の腫脹がみられた。1 歳 7 か月には FLAIR 画像で右前頭葉の白質の高信号化と軽い萎縮傾向が出現、2 歳 7 か月には FLAIR 画像で頭頂部、側頭部などの白質高信号が増強、T2 強調画像でもびまん性の白質高信号を認めた。

出現する。Rasmussen 症候群は一側性変化が有名であるが、長期に経過すると両側性の高信号病変も 20% 程度に認められる。

高信号病変の出現部位は、皮質単独(症例 6) > (皮質 + 皮質下白質)(症例 2, 5) > 白質単独 > (皮質 + 白質) の順に高

頻度である(図 3)。島回は高信号病変が出現しやすい部位である(症例 3)。生後 2 か月発病の症例 7 では、白質の所見が浮腫による皮髄境界不鮮明から徐々に FLAIR 高信号・T2 高信号に変化していった(図 4)。

文 献

- 1) Rasmussen T, Olszewski J, Lloyd-Smith D. Focal seizures due to chronic localized encephalitis. *Neurology*. 1958 ; 8 : 435-45.
- 2) Bien CG, Granata T, Antozzi C, et al. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis : a European consensus statement. *Brain*. 2005 ; 128 : 454-71.
- 3) Takahashi Y. Infections as causative factors of epilepsy. *Future Neurol*. 2006 ; 1 : 291-302.
- 4) 高橋幸利, 久保田裕子, 山崎悦子, 他. ラスムッセン脳炎と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎. *臨床神経学*. 2008 ; 48 : 163-72.
- 5) 高橋幸利, 久保田裕子, 今井克美, 他. 小児てんかんの診療—最近の考え方, II. 小児で重要なてんかん症候群, 3. 小児の慢性進行性持続性部分てんかん・ラスムッセン症候群. *小児内科*. 2009 ; 41 : 445-9.
- 6) Rogers SW, Andrews PI, Gahring LC, et al. Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. *Science*. 1994 ; 265 : 648-51.
- 7) 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.
- 8) Watson R, Lang B, Bermudez I, et al. Autoantibodies in Rasmussen's encephalitis. *J Neuroimmunol*. 2001 ; 118 : 148.
- 9) Yang R, Puranam RS, Butler LS, et al. Autoimmunity to munc-18 in Rasmussen's encephalitis. *Neuron*. 2000 ; 28 : 375-83.
- 10) Roubertie A, Boukhaddaoui H, Sieso V, et al. Antigliial cell autoantibodies and childhood epilepsy : a case report. *Epilepsia*. 2005 ; 46 : 1308-12.
- 11) 高橋幸利, 高木佐知子, 西村成子, 他. E グルタミン酸受容体と神経疾患, 4. てんかんと抗 NMDA 受容体抗体. *Clin Neurosci*. 2006 ; 24 : 219-21.
- 12) DeGiorgio LA, Konstantinov KN, Lee SC, et al. A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus. *Nat Med*. 2001 ; 7 : 1189-93.
- 13) Kowal C, DeGiorgio LA, Lee JY, et al. Human lupus autoantibodies against NMDA receptors mediate cognitive impairment. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006 ; 103 : 19854-9.
- 14) Huerta PT, Kowal C, DeGiorgio LA, et al. Immunity and behavior : antibodies alter emotion. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006 ; 103 : 678-83.
- 15) 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.
- 16) Takahashi Y, Mine J, Kubota Y, et al. 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.
- 17) Bien CG, Urbach H, Deckert M, et al. Diagnosis and staging of Rasmussen's encephalitis by serial MRI and histopathology. *Neurology*. 2002 ; 58 : 250-7.
- 18) Takahashi Y, Kubota H, Fujiwara T, et al. Epilepsia partialis continua of childhood involving bilateral brain hemispheres. *Acta Neurol Scand*. 1997 ; 96 : 345-52.

症
例

成人発症 Rasmussen 脳炎の 1 例

*A case of adult onset Rasmussen's encephalitis*柏原 健一* 今村 貴樹 河田 幸波
KASHIHARA Kenichi IMAMURA Takaki KAWADA Sanami大野 学 高橋 幸利**
OHNO Manabu TAKAHASHI Yukitoshi

症例は27歳，第一子出産直後に全身痙攣で初発した女性である。

その後，悪心を主とする単純部分発作や右半身のミオクローヌス発作を反復し，失語，右同名半盲，右片麻痺を呈し，頭部MRIでは左大脳半球に局限した脳萎縮が進行した。

血清中に抗NMDA受容体サブタイプのGluR ε 2抗体が検出された。これらからRasmussen脳炎と考えられた。

本例では急性増悪期にメチルプレドニゾン大量投与が有効。

インターフェロンβも再発抑制に奏効している可能性がある。

20年を経過してなお知的退行なく，社会的機能も障害されていない理由として，成人発症，免疫療法奏効などが考えられた。

KEY WORDS

ラスミュッセン脳炎，グルタミン酸受容体抗体，成人発症，GluR ε 2，自己免疫脳炎

はじめに

Rasmussen 脳炎は慢性進行性の一侧に局限した脳炎である。頻発する部分発作，しばしば epilepsy partialis continua (EPC) を呈し，片麻痺，知的退行が進行する。生検脳ではT細胞出現を特徴とする炎症所見がみられる¹⁾²⁾。当初は小児の疾患として報告されたが，成人発症例も報告される^{2)~8)}。原因としてグルタミン酸受容体抗体サブタイプであるGluR3受容体⁹⁾¹⁰⁾や，GluR ε 2 (NR2B) 受容体への抗体産生⁸⁾を介する自己免疫機序が予想されている。著者らは単純部分発作を反復し，大脳半球一侧に局限した白質病変，脳萎縮を呈する患者を20年間にわたり観察した。経過中，血清にてグルタミン酸受容体サブタイプ

であるGluR ε 2に対する抗体が検出され，臨床像と併せてRasmussen脳炎と診断した。その症状，脳波，画像所見，治療につき報告する。

症 例

48歳女性。

家族歴，既往歴 特記すべきものなし。

現病歴 27歳時，第一子出産直後に全身痙攣を生じた。同期して左視力低下にも気づいた。31，33歳時にも全身痙攣が再発した。33歳時にはその半年後に幻視，失語，右片麻痺が出現，数秒～数分度続く悪心発作が反復するようになった。36歳時に全身痙攣を生じて以後，抗痙攣薬に加えて，ステロイドおよび，シクロホスファミド，メソトレキセートなどの免疫抑制剤を試用，しば

岡山旭東病院神経内科 * (主任) 医長 ** 国立静岡てんかん・神経医療センター小児科
Address/KASHIHARA K: Dept. of Neurology, Okayama Kyokuto Hospital, 567-1 Kurata, Naka-ku, Okayama-city, OKAYAMA 703-8265

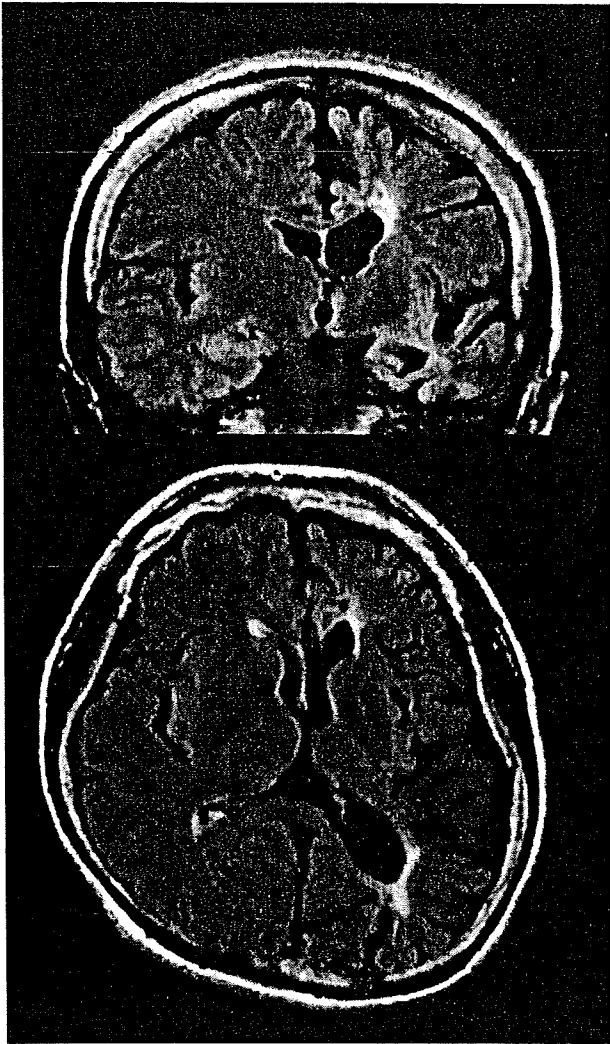


図1 画像所見 (40歳, 発症13年目)

らくは再燃がみられなかった。40歳時、意識消失発作に続いて右顔面から上肢の間代痙攣が30分程度持続 (EPC)、回復後も感覚失語が残存した。MRIでは大脳左半球に局限した白質のT2/FLAIR高信号病変、萎縮が見いだされた (図1)。白質病変の一部はガドリニウムDTPAで造影された。42歳時、一過性に右上肢脱力、左視力低下を生じた。その後しばらく発作その他神経症状の悪化はなかったが、46歳時に右口角に痙攣発作が出現した。このとき、血清よりグルタミン酸受容体 (GluR) ϵ 2抗原に対するIgG、IgM抗体が検出された。GluR δ 2への抗体は陰性であった。以後は月数回程度悪心発作が散発している。持続性症状として左眼の視神経萎縮を伴う視力障害、右同名半盲、右片麻痺、失語がみられ

るが、知的退行なく、日常生活には支障ない。なお、20年にわたる経過を通しMRI、神経所見に対応する病変は左大脳半球、左視神経に局限している。血液の炎症所見や膠原病類縁疾患を思わせる抗核抗体、リウマチ因子、アンギオテンシン変換酵素などの異常値は見られていない。

考 察

Rasmussen 脳炎は通常小児期に初発し、EPCを反復しながら片麻痺、知的退行が進行する。原因としてRogersらはNMDA型のグルタミン酸受容体サブタイプであるGluR3への自己抗体が病変を引き起こす可能性を指摘した⁹⁾¹⁰⁾。しかし、すべての症例に検出されるわけではない¹¹⁾¹²⁾。Takahashiらは同じくNMDA型グルタミン酸受容体サブタイプのGluR ϵ 2への自己抗体が約半数の患者にみられることを指摘した⁸⁾。診断基準には一側大脳皮質の障害と、対応する部分痙攣、障害側での脳波の徐波化、MRIでの障害側の萎縮があげられる (表1)²⁾。本症例はこれらを満たす。鑑別診断として多発性硬化症、血管炎による脳障害、リンパ腫などがあげられる。多発性硬化症は白質の脱髄性疾患であり、視神経萎縮は合致するが、一側脳に病変が局限すること、痙攣が主症状であることなどは非定型である。急性増悪期のステロイドの有効性、免疫抑制薬やインターフェロン β の効果はMSへの効果に類似していた。両疾患ともT細胞活動優位な自己免疫異常が背景に想定されており、ガンマグロブリンの有効性も同様である。共通した病態があるために類似した治療反応を示す可能性がある。血管炎については、一側に局限している他、急性期のMRI拡散強調画像で異常がみられない点などが非定型である。

Rasmussen 脳炎の成人発症例の報告は少ない^{2)~8)}。幼小児期発症例と比べて軽症とされる²⁾⁴⁾⁶⁾⁷⁾。本症例の主症状は反復する単純部分発作と左半球に局限した機能障害である。すなわち、増悪期には数秒から数分続く悪心発作が頻発、時

表1 Rasumussen 脳炎の診断基準 (Bien ら²⁾ による)

Part A:

1. 臨床症状: 局在関連性てんかん (しばしば EPC*) と一側大脳皮質機能障害症状 (片麻痺, 同名半盲, 失語)
2. 脳波: 一側性に徐波化し, 棘波がみられることもある. てんかん性放電は一側性に始まる.
3. MRI: 一側大脳皮質の萎縮, および以下の1つ: 皮質ないし灰白質に T2/FLAIR 高信号域, 同側尾状核頭の萎縮

Part B:

1. 臨床症状: EPC か進行性の一側大脳皮質機能障害症状 (片麻痺, 同名半盲, 失語)
2. MRI: 一側大脳皮質の萎縮
3. 病理: ミクログリアの活性化を伴う T 細胞優位な脳炎像

Part A の全基準を満たすか, Part B の2項目以上を満たす場合に診断される. 頭部 MRI では血管炎との鑑別のため, ガドリニウムで造影されないことを確認する.

*EPC: epilepsia partialis continua

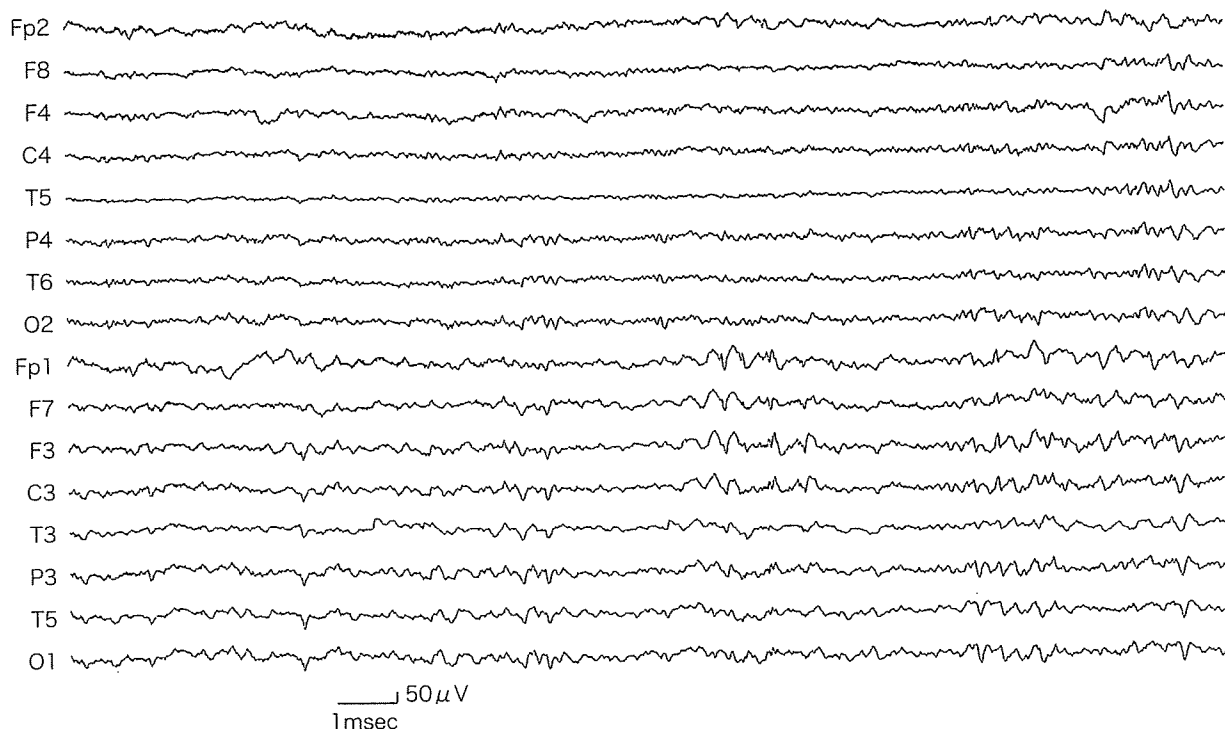


図2 脳波 (35歳, 発症8年目)

には右頬～上肢のミオクローヌス様発作が出現, まれながら2次性全般化発作やEPCを生じることもある. 脳波は左半球で背景波が4-7c/sと徐波化しており, 棘波が散見される (図2). てんかん原性の獲得も考えられるが, 発作増悪期には通常抗けいれん薬よりステロイドが有効であり, 中枢病変の活動性亢進が発作頻発を引き起こすと考えられた.

治療であるがステロイド大量療法¹³⁾ やガンマグロブリン大量静注¹³⁾¹⁴⁾, タクロリムス¹⁵⁾ などの免疫治療の有効性が指摘されている. 本症例では発作頻発時にメチルプレドニゾロンの大量投与が有効であった. 再燃抑制目的で, 幾種かの免疫抑制剤の効果を検討した. 痙攣発作頻度が減少した点ではある程度の有効性が考えられたが, 完全には抑制できなかった. インターフェロンβはより

症状改善に有用と考えられたが、やはり完全な再燃抑制には至っていない。しかし、20年の経過を経てなお軽い失語、右片麻痺、右同名半盲にとどまり、発作症状は単純部分発作（悪心）が月数回程度、知的退行はなく、日常的な社会生活は普通

に送ることができている。MRIにおける萎縮の進行も、過去10年間は軽度である。成人発症例は軽症とされているが、加えて免疫療法への好反応例ではでよりよいコントロールが期待できると考えられた。

文 献

- 1) Rasmussen T, Olszewski J, Lloyd-Smith D : Focal seizures due to chronic localized encephalitis. *Neurology* 8 : 435-445, 1958.
- 2) Bien CG, Granata T, Antozzi C et al : Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis a European consensus statement. *Brain* 128 : 454-471, 2005.
- 3) Gray F, Serdaru M, Baron H et al : Chronic localized encephalitis (Rasmussen's) in an adult with epilepsy partialis continua. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 50 : 747-751, 1987.
- 4) McLachlan RS, Girvin JP, Blume WT et al : Rasmussen's chronic encephalitis in adults. *Arch Neurol* 50 : 269-274, 1993.
- 5) Larner AJ, Smith SJ, Duncan JS et al : Late-onset Rasmussen's dysdrome with first seizure during pregnancy. *Eur Neurol* 35 : 172, 1995.
- 6) Hart YM, Andermann F, Fish DR et al : Chronic encephalitis and epilepsy in adults and adolescents: a variant of Rasmussen's syndrome? *Neurology* 48 : 418-424, 1997.
- 7) Vadlamudi L, Galton CJ, Jeavons SJ et al : Rasmussen's syndrome in a 54 year old female: more support for an adult variant. *J Clin Neurosci* 7 : 154-156, 2000.
- 8) Takahashi Y, Mine J, Kubota Y et al : A substantial number of Rasmussen syndrome patients have increased IgG, CD4⁺ T cells, TNF α , and Granzyme B in CSF. *Epilepsia* 50 : 1419-1431, 2009.
- 9) Rogers SW, Andrews PI, Gahring LC et al : Autoantibodies to glutamate receptor 3 in Rasmussen's encephalitis. *Science* 265 : 648-651, 1994.
- 10) Twyman RE, Gahring LC, Speiss J et al : Glutamate receptor antibodies activate a subset of receptors and reveal an agonist binding site. *Neuron* 14 : 755-762, 1995.
- 11) Krauss GL, Campbell ML, Roche KW et al : Chronic steroid-responsive encephalitis without autoantibodies to glutamate receptor GluR3. *Neurology* 46 : 247-249, 1996.
- 12) Watson R, Jiang Y, Berzudez I et al : Absence of antibodies to glutamate receptor type 3 (GluR3) in Rasmussen encephalitis. *Neurology* 63 : 43-50, 2004.
- 13) Hart YM, Cortez M, Andermann F et al : Medical treatment of Rasmussen's syndrome (chronic encephalitis and epilepsy) : Effect of high-dose steroids or immunoglobulins in 19 patients. *Neurology* 44 : 1030-1036, 1994.
- 14) Leach JP, Chadwick DW, Miles JB et al : Improvement in adult-onset Rasmussen's encephalitis with long-term immunomodulatory therapy. *Neurology* 52 : 738-742, 1999.
- 15) Bien CG, Gleissner U, Sassen R et al : An open study of tacrolimus therapy in Rasmussen encephalitis. *Neurology* 62 : 2106-2109, 2004.

症
例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1例*A case of severe myoclonic epilepsy in infancy with good intellectual development*渡邊 宏雄 高橋 幸利* 木全かおり**
WATANABE Hiroo TAKAHASHI Yukitoshi KIMATA Kaori

- ・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 (SMEI) の1症例を経験した
- ・SMEIに特徴的な半身けいれん, ミオクロニー発作, 複雑部分発作がみられ, SCN1A 変異 G177fsX180を認めた.
- ・6歳時の発達指数は99で年齢とともに徐々に低下したが, 知的発達は良好であった.
- ・幼児期の強直間代発作は少なく, 重積に至ることがほとんどなかったことが良好に知的発達した要因であると考えられた.

KEY WORDS

乳児重症ミオクロニーてんかん, 予後, Dravet 症候群, SMEI

はじめに

乳児重症ミオクロニーてんかん (Severe myoclonic epilepsy in infancy; SMEI) は Dravet¹⁾ が1978年に提唱した疾患群であり, 1989年の国際分類では焦点性か全般性が決定できないてんかんおよびてんかん症候群に分類されている. SMEIは小児の約40,000人に一人の発生率といわれ, 難治てんかん, 重度の精神遅滞を合併することが知られている. 今回, 乳児期から学童期にかけて良好な知的発達を認め, 遺伝子学的にも SMEIと確定した症例を経験したので報告する.

症 例

症例は9歳の女兒で図1に治療経過, 発作の概略を示す.

出生歴 3,032gで出生し, 仮死なく異常はない.

家族歴 母の従兄弟にてんかんを認めている.

現病歴 2ヵ月時に39℃の発熱の際, チアノーゼを伴った全身をびくつかせるけいれんを2分ほど認めた (詳細不明). 生後5ヵ月頃, 入浴後に3分程度の左上肢の間代けいれんがみられ, 近医でフェノバルビタール (PB) の内服が開始された. さらに8ヵ月になるとミオクロニー発

独立行政法人国立病院機構長良医療センター神経小児科 部長 *独立行政法人国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター小児科
**木沢記念病院小児科 (現 岐阜市民病院 小児科)
Address/WATANABE H: Dept. of Pediatric Neurology, National Hospital Organization Nagara Medical Center, 1300-7 Nagara, Gifu-city, Gifu 502-8558