

- NR2B and NR1 in human epileptic cortical dysplasia. *Epilepsia*. 2004;45 (4) :314-21.
- 43) 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* 1999;114:161-168.
- 44) Liu FY, Wang XF, Li MW, et al., Upregulated expression of postsynaptic density-93 and N-methyl-D-aspartate receptors subunits 2B mRNA in temporal lobe tissue of epilepsy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;358 (3) :825-30.
- 45) 西川徹, 統合失調症, 編集, 森 寿, 他, 脳神経科学イラストレイテッド, 改訂第2版, 羊土社 p276-283, 東京.
- 46) 大谷憲一, 田中祥裕, 永田龍, グリシン部位拮抗薬の虚血保護作用. *CLINICAL NEUROSCIENCE*. 2006;24:200-203.
- 47) Szatkowski M, Attwell D. Triggering and execution of neuronal death in brain ischaemia: two phases of glutamate release by different mechanisms. *Trends Neurosci*. 1994;17 (9) :359-365.
- 48) Rossi DJ, Oshima T, Attwell D. Glutamate release in severe brain ischaemia is mainly by reversed uptake. *Nature*. 2000;403 (6767) :316-321.
- 49) Jiang X, Mu D, Biran V, et al., Activated Src kinases interact with the N-methyl-D-aspartate receptor after neonatal brain ischemia. *Ann Neurol*. 2008;63 (5) :632-641.
- 50) 西川徹, 統合失調症, 編集, 森 寿, 他, 脳神経科学イラストレイテッド, 改訂第2版. 羊土社 p276-283, 東京.

要 旨

NMDA型GluRは様々な機序で、様々な神経疾患の病態に関与しており、重要な分子である。

非傍腫瘍性の非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症では、血液中にできた幅広いエピトープの抗GluR2抗体がサイトカインなどの関与による血液脳関門の破綻を介して中枢神経系に至り、GluR2細胞外ドメインに対する抗体が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抗GluR2抗体髄液中から消失する病態仮説を考えている。

卵巣奇形腫を伴う非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症では、NMDA型GluRのサブユニットではなく複合体構造に対する抗体が病態に関与しているとされていたが、現在はNR1 (GluR ζ 1)細胞外ドメインに対する抗体が主体とされ、中枢神経系で産生されていると考えられている。

Rasmussen症候群のCD8⁺T細胞がNMDA型GluRに共通したペプチドやGluR2分子に特異的なペプチド刺激によりGranzyme Bを分泌することを、ELISPOT法を用いて見出ししており、NMDA型GluR発現細胞のNMDA型GluRペプチド+HLAが、Rasmussen症候群CTLの標的となっている。

皮質形成異常によるてんかん・内側側頭葉てんかんではNMDA型GluRの発現増加が、統合失調症はNMDA型GluRの伝達低下が、虚血性脳梗塞、外傷性脳障害、ALSではNMDA型GluRの興奮毒性が関与している可能性がある。

キーワード: NMDA型GluR; GluR2 (NR2B); GluR ζ 1 (NR1); 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎; 卵巣奇形腫



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*

甲斐 太**¹⁾ 和田 健二***
高橋 幸利**** 中島 健二***

Key Words : limbic encephalitis, MRI, anti-glutamate receptor antibody, splenium of corpus callosum

はじめに

近年、辺縁系を主要病変とするが、単純ヘルペスウイルスが病因として同定されない非ヘルペス性辺縁系脳炎が注目されるようになってきている。非ヘルペス性辺縁系脳炎患者の血清および髄液において、自己抗体である抗グルタミン酸受容体(GluR)抗体が検出されることが判明し自己免疫を介する発症機序が提唱されてきた。しかし、抗GluR抗体陽性脳炎には非典型例が存在し、また、抗GluR抗体陽性脳炎と病因との関連性についてはいまだ不明な点が多い¹⁾²⁾。われわれは、意識障害と精神運動興奮と回復期の記録力低下を呈し、抗GluR抗体陽性であった可逆性脳梁膨大部病変を伴った脳炎の1例を経験したので報告する。

症 例

患者 : 16歳, 男性。

主訴 : 意識障害, 精神運動興奮。

既往歴 : 特記事項はない。

現病歴 : 2008年6月13日, 友人と外出し帰宅後に悪寒が出現した。6月14日夕方から38℃の発熱, 嘔気, 嘔吐を認めた。6月15日, 歩行時のふらつきが出現した。6月16日, 近医受診し急性胃腸炎として点滴加療を受け, 整腸薬, 制吐薬を処方され帰宅した。帰宅時にわざわざ裏口から入る, テレビをボーと観ているなど普段とは状況が異なっていた。また, 会話中, 思うように言葉が出ず, しきりに顔をたたいていた。6月17日朝も, テレビを小さな音でボーと観ており, 自宅で静養した。夕方に家人が帰宅すると仰臥位で手足をばたつかせており, 呼びかけても振り向かず応答ないため, 救急搬送された。

入院時現症 : 体温37.1度, 血圧129/70mmHg, 脈拍82/分で, その他の一般身体所見に特記すべき所見はなかった。神経学的に, 意識レベルはJapan Coma Scale(JCS)-10で, 精神運動興奮状態

* Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS) with anti-glutamate receptor antibody. A case report. (Accepted August 21, 2009).

** Toru KAI, M.D.: 鳥取県立厚生病院神経内科(☎682-0804 鳥取県倉吉市東昭和町150); Department of Neurology, Tottori Prefecture Kousei Hospital, Kurayoshi, Tottori 682-0804, Japan.

*** Kenji WADA-ISOE, M.D. & Kenji NAKASHIMA, M.D.: 鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設脳神経内科; Department of Neurology, Institute of Neurological Sciences, Faculty of Medicine, Tottori University, Yonago, Tottori, Japan.

**** Yukitoshi TAKAHASHI, M.D.: 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター; National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, Shizuoka, Japan.

1) 現 今給黎総合病院神経内科(☎892-8502 鹿児島県鹿児島市下竜尾町4-16)

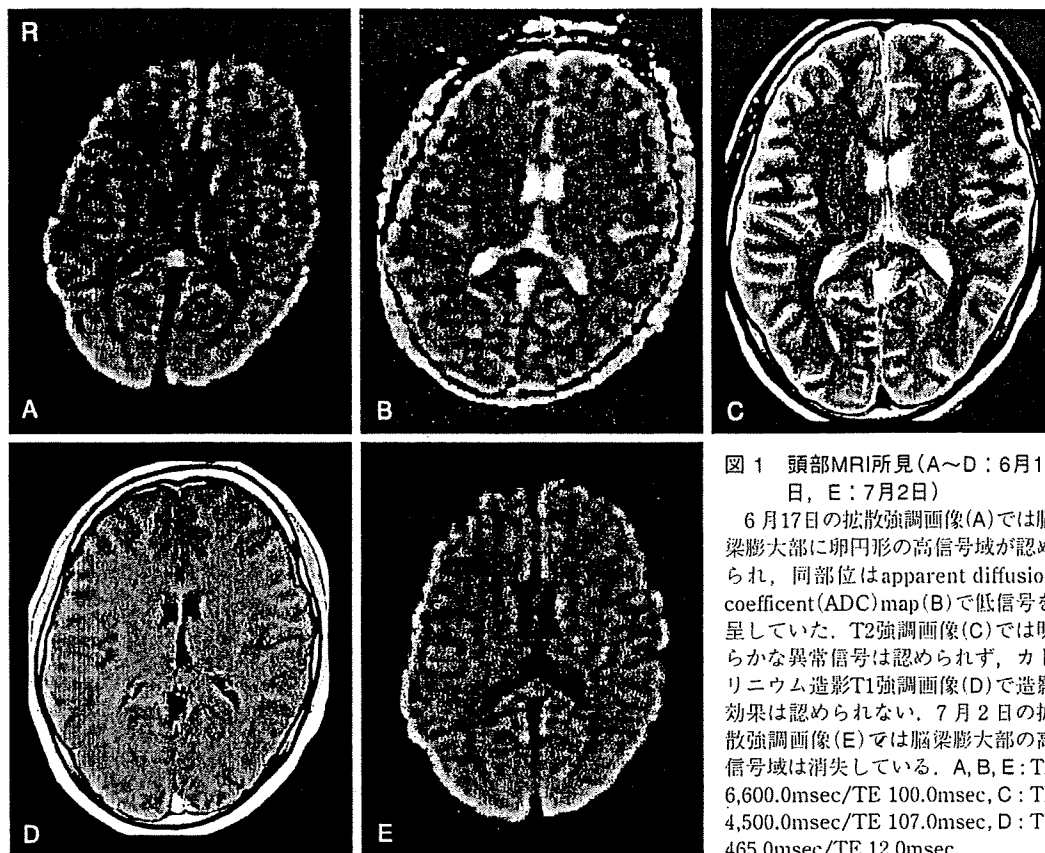


図1 頭部MRI所見(A~D:6月17日, E:7月2日)

6月17日の拡散強調画像(A)では脳梁膨大部に卵円形の高信号域が認められ, 同部位はapparent diffusion coefficient(ADC)map(B)で低信号を呈していた. T2強調画像(C)では明らかな異常信号は認められず, カドリニウム造影T1強調画像(D)で造影効果は認められない. 7月2日の拡散強調画像(E)では脳梁膨大部の高信号域は消失している. A, B, E: TR 6,600.0msec/TE 100.0msec, C: TR 4,500.0msec/TE 107.0msec, D: TR 465.0msec/TE 12.0msec.

で疎通性は不良であった。瞳孔不同なく脳幹反射は正常。四肢麻痺はなく、痛み刺激で明らかな左右差もなかった。腱反射に異常なく、髄膜刺激所見は認めなかった。異常行動として、頭を左右に繰返し振り、両手で口の前でまさぐるような行為と陰部をさわる異常行為を繰り返していた。

入院時検査所見：検尿・検血一般、生化学検査では異常なく、血清中ウイルス抗体価は単純ヘルペス、水痘帯状疱疹ヘルペス、麻疹、風疹、ムンプス、EBウイルス、サイトメガロウイルスいずれも有意な異常変動を認めず、自己抗体は抗核抗体40倍未満、抗DNA抗体、SSA・SS-B抗体、TPO抗体、サイログロブリン抗体はいずれも陰性であった。髄液検査は、細胞数 $45/\text{mm}^3$ (リンパ球優位)、蛋白 88.70mg/dl と上昇を認め、糖 89mg/dl (同時血糖 239mg/dl)を示した。また、髄液細菌培養、HSV-DNA、オリゴクローナルパ

ンド、ミエリン塩基性蛋白は陰性であった。髄液IL-6は 11.5pg/ml と上昇していた。抗GluR抗体を測定したところ、血清は陰性であったが第2病日の髄液GluRe2抗体(IgG)は陽性であった。脳波は全般性に中等度振幅の δ 波に θ 波を認め左右差はなかった。入院時頭部MRIでは拡散強調画像で脳梁膨大部に卵円形の異常信号を認めた。同病変にはガドリニウム造影効果は認めなかった(図1)。

入院後経過：臨床症状、画像所見より急性辺縁系脳炎や急性散在性脳脊髄炎を疑い、アシクロビルおよびステロイドパルス療法を施行した(図2)。6月18日には意識レベルがJCS-100まで増悪し、反復異常行為を認めていたが、同日夕方頃から開眼するようになり、呼びかけにより焦点が合うようになった。場所や名前を返答可能なまでに回復したが、覚醒レベルに変動を認めた。6月19日には解熱とともに意識レベルもJCS-

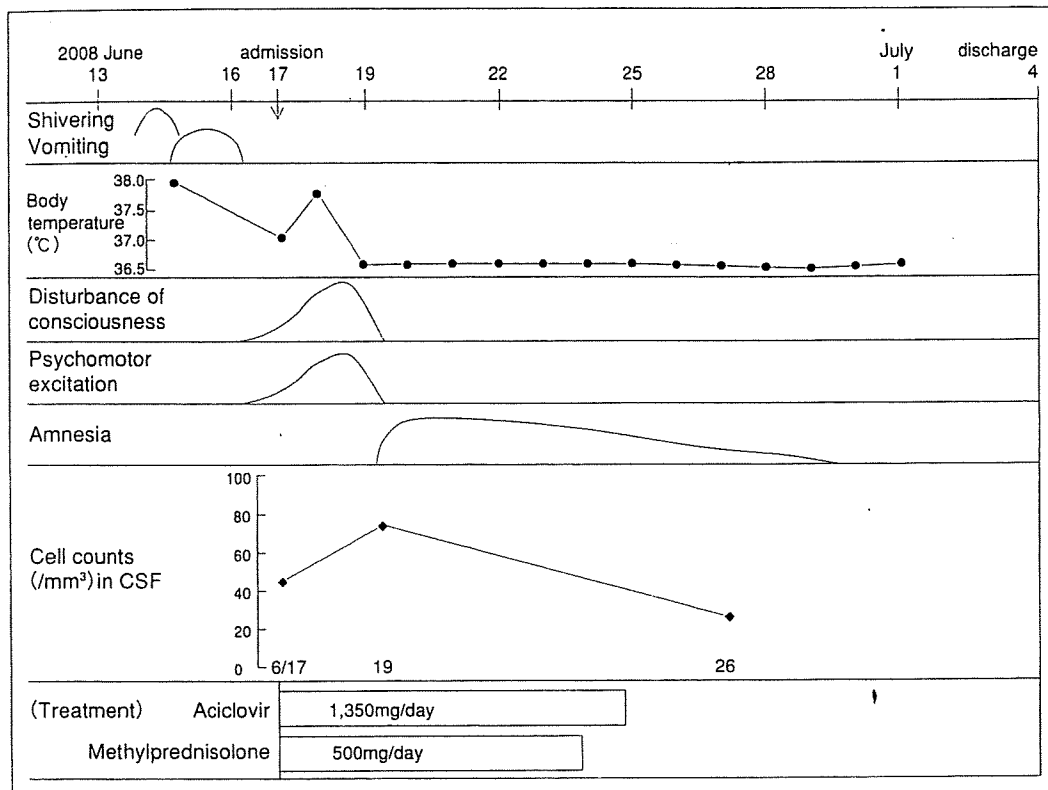


図2 臨床経過

1まで改善した。改訂長谷川式簡易痴呆評価スケール(HDS-R)は17点, Mini-Mental State Examination(MMSE)は20点で, 日付の見当識, 遅延再生, 野菜名の想起に障害を認めた。6月25日には脳波の改善を認め, 髄液細胞数も26/mm³(リンパ球優位)と減少した。6月27日にはHDS-R 27点, MMSE 28点に改善し, 7月2日には頭部MRIで脳梁膨大部病変の消失を認め(図1-E), 7月4日に後遺症を残すことなく退院した(図2)。

考 察

本例は10歳代の男性で, 発熱と嘔吐後に意識障害と精神運動興奮を発症し, 回復期に記銘力低下を認めた。髄液検査でリンパ球優位の細胞数の上昇と糖値の低下を認めた。調べ得た範囲では, 細菌, 真菌, ウイルスなど病因不明であった。頭部MRI画像で脳梁膨大部に造影効果のない病変を認めた。意識障害は急速に悪化した, 比較的急速に改善し, 最終的には後遺症なく

改善した。本例のように脳梁膨大部病変を伴い, 予後良好の脳炎・脳症については, 可逆性脳梁膨大部病変を伴った軽症急性脳炎・脳症(clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion: MERS)という概念があり³⁴⁾, 本例は臨床的に, MERSの範疇に入るものと思われる。

これまでに報告されたMERS患者の報告例の臨床的特徴を表1に示す³⁾~¹³⁾。10歳以下の小児が多く, 次いで10~20歳代の若年者の報告が多いが, 59歳の報告もある。主な症状は発熱, 頭痛, 嘔吐, 意識障害, 痙攣などであるが, 脳炎・脳症症状を呈するものから髄膜炎症状のみの症例もあり, 症状は多彩である。頭部MRIでは卵円形あるいは不正形の脳梁膨大部病変を認め, 造影効果は示さない。臨床経過は発症後1日から7日間で急速に増悪し, 1カ月以内にほぼ改善し, とくに1週間以内に寛解する症例が多く, 経過は良好である。その発現機序としては, 血管性

表1 可逆性脳梁膨大部病変を伴った軽症急性脳炎・脳症患者(26例)のまとめ

報告	年齢性別	症状	髄液	病因	治療	予後
會田ら ⁵⁾	1/M	発熱, 下痢, 痙攣	正常	O-01	Midazolam	回復
Tadaら ³⁾	2/F	発熱, 痙攣, 意識障害	正常	不明	Diazepam	回復
Kobataら ⁶⁾	2/M	発熱, 下痢, 痙攣	n.e	ロタウイルス	Diazepam	回復
Tadaら ³⁾	3/F	下痢, 嘔吐	細胞数34/mm ³	不明	PB, Steroid	回復
會田ら ⁵⁾	3/F	発熱, 脱力発作, 意識障害	正常	不明	AB	回復
Tadaら ³⁾	4/F	発熱, 痙攣, 意識障害	n.e	不明	Diazepam	回復
Tadaら ³⁾	4/F	発熱, 痙攣, せん妄	正常	不明	Diazepam, AB	回復
Tadaら ³⁾	5/M	発熱, 痙攣, せん妄	正常	インフルエンザA		回復
Tadaら ³⁾	5/M	発熱, 運動失調, 意識障害	正常	アデノウイルス	IVIg	回復
Tadaら ³⁾	7/M	発熱, せん妄	細胞増多	ムンプス	IVIg	回復
Takanashiら ⁴⁾	7/F	発熱, 意識障害	正常	インフルエンザA	Amantadine	回復
Oguraら ⁷⁾	7/F	失見当識, 幻覚	n.e	O-157, HUS	IVIg, blood trans.	回復
Tadaら ³⁾	8/M	発熱, 頭痛, 痙攣	細胞数119/mm ³	ムンプス		回復
Tadaら ³⁾	9/F	発熱, 頂部硬直, 振戦	細胞数337/mm ³	不明	ACV, AB, Sterbid	回復
Tadaら ³⁾	10/M	発熱, 意識障害	正常	不明	AB, IVIg	回復
Tadaら ³⁾	18/F	発熱, 痙攣, せん妄	細胞数17/mm ³	不明	PB, Steroid	回復
Tadaら ³⁾	19/M	発熱, せん妄, 痙攣	正常	不明	ACV, PHT, Steroid	回復
Mitoら ⁸⁾	19/M	発熱	正常	麻疹ウイルス		回復
Yehら ⁹⁾	20/M	発熱, 痙攣	正常	不明		回復
Tadaら ³⁾	22/M	発熱, 幻覚, せん妄	正常	不明	ACV, AB, Steroid	回復
Kizilkilicら ¹⁰⁾	24/M	発熱, 頭痛, アバシー	蛋白上昇	不明		回復
Tadaら ³⁾	25/F	発熱, 頭痛, 意識障害	n.e	VZV	ACV	回復
Morganら ¹¹⁾	?*	発熱, 前頭葉徴候, 小脳失調	正常	レジオネラ菌	AB	小脳失調残存
Taniら ¹²⁾	38/M	発熱, 頭痛, 嘔気	細胞数271/mm ³	不明	ACV, AB	回復
Yaguchiら ¹³⁾	51/M	発熱, 昏迷, 認知症	正常	不明(アルコール?)		回復
Tadaら ³⁾	59/F	発熱, めまい, 無気力	細胞数500/mm ³	不明	ACV, AB	回復

n.e=not examined, PB=phenobarbital, AB=antibiotics, HUS=hemolytic uremia syndrome, ACV=acyclovir, IVIg=intravenous immunoglobulin, blood trans.=blood transfusion, PHT=phenytoin, VZV=varicella zoster virus, ?*=only described as "middle aged".

浮腫よりも細胞毒性浮腫の可能性が考えられており, 原因としてIL-6をはじめとする炎症性サイトカインの上昇が想定されている. 病因は不明であることが多いが, インフルエンザ, ロタ, アデノ, ムンプス, 麻疹, 帯状疱疹といったウイルスのほかに, レジオネラ菌, 大腸菌といった細菌感染症による症例も報告されている³⁾.

本例では精神運動興奮や記憶障害など急性辺縁系脳炎の臨床症状を呈していたが, 頭部MRI画像では辺縁系には全経過を通じて明瞭な病変は認めなかった. MERSの臨床症状は多彩であり, 病因も多様である. 若年成人非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の主たる原因の可能性であることが報告されている抗GluRe2抗体¹⁴⁾が陽性であり, 抗GluRe2抗体陽性の辺縁系脳炎様の症状を呈した症例がMERSの範疇に包括され得ることを示し

ている. しかし, 調べ得た範囲ではMERSの症例において抗GluRe2抗体陽性例の報告は認められず, 今後の同様の症例の蓄積と検討が待たれる.

結 語

抗グルタミン酸受容体抗体が関与する脳炎・脳症には可逆性脳梁膨大部病変を伴った軽症急性脳炎・脳症(MERS)という臨床像を呈する症例があることを示した.

本症例の検討の一部は厚生労働科学研究費補助金『急性脳炎・脳症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』の補助を受け, また, 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センターで抗グルタミン酸受容体抗体を測定していただいた.

文 献

- 1) 加藤裕司, 中里良彦, 田村直俊, ほか. 持続性部分てんかん, 動作性ミオクローヌスが持続した抗グルタミン酸受容体抗体陽性の自己免疫性脳炎. 臨床神経 2007 ; 47 : 429-33.
- 2) 荒井元美. 抗グルタミン酸受容体抗体陽性は自己免疫性脳炎の確実な診断根拠といえるか? 臨床神経 2008 ; 48 : 211.
- 3) Tada H, Takanashi J, Barkovich AJ, et al. Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion. Neurology 2004 ; 63 : 1854-8.
- 4) Takanashi J, Barkovich AJ, Yamaguchi K, et al. Influenza-associated encephalitis/encephalopathy with a reversible lesion in the splenium of the corpus callosum : a case report and literature review. AJNR Am J Neuroradiol 2004 ; 25 : 798-802.
- 5) 會田久美子, 小原治枝, 神保圭祐, ほか. 可逆性脳梁膨大部病変を伴った軽症急性脳症の2例. 臨床小児医学 2007 ; 55 : 71-5.
- 6) Kobata R, Tsukahara H, Nakai A, et al. Transient MR signal changes in the Splenium of the corpus callosum in rotavirus encephalopathy. J Comput Assist Tomogr 2002 ; 26 : 825-8.
- 7) Ogura H, Takaoka M, Kishi M, et al. Reversible MR findings of hemolytic uremic syndrome with mild encephalopathy. AJNR Am J Neuroradiol 1998 ; 19 : 1144-5.
- 8) Mito Y, Yoshida K, Kikuchi S. Measles encephalitis with peculiar MRI findings : report of two adult cases. Neurol Med 2002 ; 56 : 251-6.
- 9) Yeh IB, Tan CS, Sitoh YY. Reversible splenial lesion in clinically mild encephalitis. Singapore Med J 2005 ; 46 : 726-30.
- 10) Kizilkilic O, Karaca S. Influenza-associated encephalitis/encephalopathy with a reversible lesion in the splenium of the corpus callosum : a case report and literature review (Letters). AJNR Am J Neuroradiol 2004 ; 25 : 1863-4.
- 11) Morgan JC, Cavaliere R, Juel VC. Reversible corpus callosum lesion in legionnaires' disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004 ; 75 : 651-4.
- 12) Tani M, Natori S, Noda K, et al. Isolated reversible splenial lesion in adult meningitis : a case report and review of the literature. Intern Med 2007 ; 46 : 1597-600.
- 13) Yaguchi M, Yaguchi H, Itoh T, Okamoto K. Encephalopathy with isolated reversible splenial lesion of the corpus callosum. Intern Med 2005 ; 44 : 1291-4.
- 14) 高橋幸利, 山崎悦子, 西村成子, ほか. 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.

<Abstract>

Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS) with anti-glutamate receptor antibody. A case report.

by

Toru KAI, M.D., *Kenji WADA-ISOE, M.D.,

*Kenji NAKASHIMA, M.D. &

**Yukitoshi TAKAHASHI, M.D.

from

Department of Neurology, Tottori Prefecture Kousei Hospital, Kurayoshi, Tottori 682-0804, Japan, and

*Department of Neurology, Institute of Neurological Sciences, Faculty of Medicine, Tottori University, Yonago, Tottori, Japan and**National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, Shizuoka, Japan.

We described a 16-year-old man who had clinical symptoms that indicated abnormalities of the limbic system, such as psychomotor excitation and amnesia. Brain magnetic resonance imaging showed an ovoid lesion with a high signal intensity on diffusion-weighted images in the splenium of the corpus callosum, which disappeared completely 15 days after admission. IgG-autoantibodies against glutamate receptor $\epsilon 2$ (GluRe2) were detected in his cerebrospinal fluid. He recovered completely within 1 month. This case indicates that anti-GluRe2 antibodies may relate to the clinical entity of clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS).

* * *

= 短 報 =

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例小野浩明¹ 高橋幸利²¹ 県立広島病院小児科² 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター

要 旨

インフルエンザ脳症では情動異常や行動異常などの側頭葉辺縁系症状が前駆症状として出現することがある。しかし、インフルエンザ罹患に伴う辺縁系脳炎自体の報告例は稀である。今回、インフルエンザ感染を契機に情動障害、異常行動を呈した12歳女児例を経験した。症状が遷延したためステロイドパルス療法を施行し、以後軽快した。頭部MRIでは異常を認めなかったが、脳血流検査において側頭葉辺縁系の血流増加と髄液中抗グルタミン酸受容体抗体陽性を示したことから本例を辺縁系脳炎と診断した。インフルエンザで異常行動が遷延する場合は辺縁系脳炎の可能性も考慮し、自己抗体の検索、ステロイドを含めた治療法の選択を検討するべきかと思われた。

見出し語 辺縁系脳炎、インフルエンザ、抗グルタミン酸受容体抗体

はじめに

非ヘルペス性辺縁系脳炎 (non-herpetic acute limbic encephalitis; NHALE) は、①辺縁系脳炎症状 (行動異常, 思考減退, 興奮状態, 幻聴, 幻臭, 記憶障害, 見当識障害, 性欲亢進など) ②両側海馬・扁桃体などの辺縁系のMRI異常, ③髄液で軽度の細胞数増加, 蛋白増加, ④髄液からのPCR, 抗体測定で単純ヘルペスウイルス感染が否定される, ⑤傍腫瘍症候群が否定できる, ⑥比較的前後良好などの特徴を有する脳炎の一群である¹⁾。画像検査についてはMRIでは異常を認めないが, SPECTで異常を認めた症例なども報告されている²⁾。また, 自己抗体である抗NMDAレセプター複合体抗体³⁾やそのサブユニットである抗グルタミン酸受容体 (以下GluR) ε2 (NR2B) 抗体⁴⁾が陽性となる場合があり, 脳炎発症に何らかの自己免疫的機序が関与している可能性が推測されている。

NHALEの原因として各種ウイルスの関与が推測されているが, インフルエンザウイルスに関しては類似例の報告が散見されるのみで実際の辺縁系脳炎としての報告はない⁵⁻⁷⁾。今回, インフルエンザ感染を契機に情動障害, 異常行動を呈した女児例を経験した。脳血流検査で辺縁系の血流増加所見を示し, 髄液中抗GluR ε2 (NR2B) 抗体を認めたことから, 本例を辺縁系脳炎と診断した。貴重な症例と考えられたので報告する。

I 症 例

症 例 12歳女児
主 訴 異常行動, 異常言動
既往歴 軽度精神遅滞あり, 8歳時の田中 Binet 式知能検査でIQは64であった。
家族歴 母と母の従姉妹に軽度精神遅滞あり。
環 境 出生後修道院に入所した。11歳時より現在の施設に入所している。
性 格 聞き分けは良く, 自発的に手伝いを行っていた。疎通性・素行に問題はなかった。

現病歴 X年5月14日38度台の発熱が出現した。15日に近医を受診し, インフルエンザ抗原迅速検査を施行されたが陰性であった。16日発熱が持続するため再検査を行い, インフルエンザA型陽性が判明した。Zanamivir吸入を開始し解熱傾向を認めた。同日夕方から大声を出す, 同じ言葉を繰り返すなどの行動が出現した。17日視線が合わなくなる, お茶の入ったコップを逆さにする, 19日徘徊し他人の部屋に入る, シャワー後に裸で出てくる, 突然泣き始める, ないものを掴もうとするなどの症状が出現した。施設職員がzanamivirの副作用を疑い, 吸入を中止した。20日待合室で他人の膝に座ろうとする, 蛇行して歩く, 21日靴が履けない, 階段を探りながら歩く, 授業中に立ち歩くなど異常行動が持続したため当科紹介入院となった。

入院時現症 身長153cm, 体重52kg, 意識はJapan Coma Scale (JCS) 1であるが焦点が合っていない表情であった。咽頭発赤・腫脹なし。胸部呼吸音清, 心雑音なし。腹部平坦軟で圧痛なし。四肢に皮疹なし, 浮腫を認めなかった。神経学的には瞳孔は径3mmで正円同大, 対光反射両側迅速, 四肢腱反射亢進・減弱なし, 病的反射を認めなかった。脳神経症状・小脳症状なく, 項部硬直, Kernig徴候を認めなかった。

入院時検査所見 一般血液生化学所見は, 末梢血, 肝腎機能, 電解質およびアンモニアを含めて異常なかった。髄液検査は細胞数2/μlで, 蛋白21mg/dl, 糖63mg/dl, 髄液の単純ヘルペスウイルスPCRは陰性であった。インフルエンザ抗体はA香港型が160倍に上昇していた。脳波では後頭部にα波を認め, 睡眠パターンも存在したが, 覚醒時に両前頭部に間欠的単律動性徐波を認めた (図1)。頭部MRIではT₁, T₂, FLAIRにて異常を認めなかった。

入院後経過 入院後も, 突然立ち上がり病室から出ようとする, 激しく泣き出す, 歯ブラシをうまく握めない, 同じことを何回も喋るなどの異常行動が持続した。意識レベルはJCS 1であり, 基本的

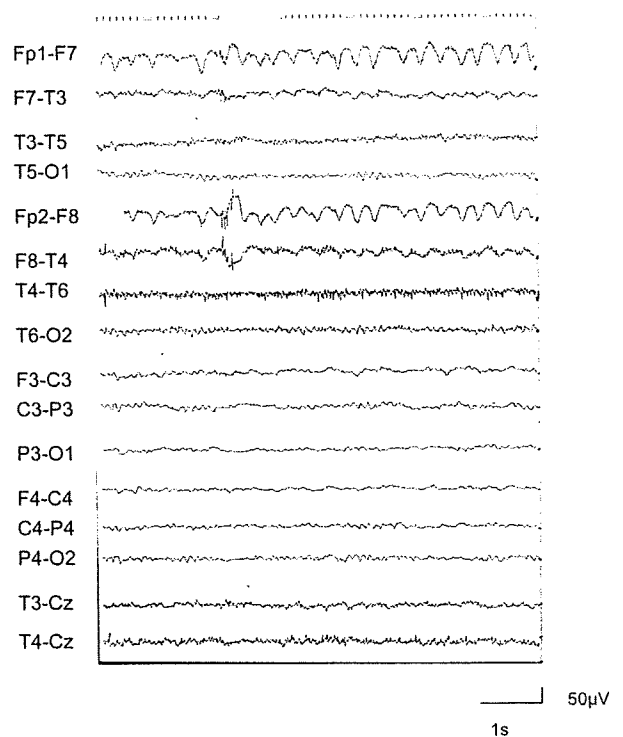


図1 入院時脳波 (覚醒時)
後頭部にα波あり, 両前頭部に間欠的単律動性徐波を認める。

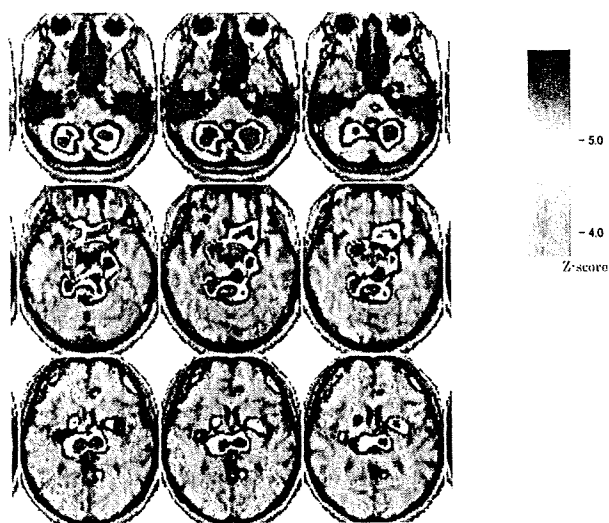


図2 ^{99m}Tc -ECDによる脳血流 SPECT

Easy Z-score Imaging System により、11～15歳のコントロールデータベースを元に解析した。

両側頭葉内側（扁桃体，海馬），両側小脳髄質，脳幹の各領域において Zスコア 5 以上の血流増加を認める。背景の MRI は患者自身のものではなく標準脳の MRI 画像である。

な会話は可能であったが，異常行動・言動が1週間続き，症状から辺縁系脳炎が否定できないため，5月23日よりステロイドパルス療法（methylprednisolone 1g × 3日間）を施行した。パルス療法施行後，異常行動は軽減し，治療2日目には以前の本人の状態にはほぼ回復した。治療後1週間に諸検査の再検を行ったが，頭部 MRI は異常所見なく，脳波は両前頭部の間欠的単律動性徐波は減少していた。脳血流 SPECT（ ^{99m}Tc -ethyl cysteinate dimmer，以下 ^{99m}Tc -ECD）では扁桃体，海馬を含む両側頭葉内側，両側小脳髄質，脳幹の各領域における血流増加を認めた（図2）。知能検査（WISC-III）は IQ 65 と発症前と変化なかった。入院12日目（第20病日）に退院した。入院当日（第8病日）の髄液，血清中の抗 GluR ϵ 2（NR2B）抗体と GluR δ 2 抗体を調べた。髄液では抗 GluR ϵ 2 IgM および IgG が陽性で， δ 2 抗体は陰性であった。血清ではすべて陰性であった。

現在，発症から1年を経過するも症状の再燃を認めていない。また，同時期に外来にて骨盤部 MRI を施行したが，卵巣奇形腫などの腫瘍は検出されなかった。

II 考 察

本例はインフルエンザ感染を契機に異常行動，情動障害などの辺縁系症状が出現し，遷延した。発症から約1週間後にステロイドパルス療法を行い，以後良好な経過を辿った。頭部 MRI および髄液検査は正常であったが，脳血流 SPECT で両側頭葉内側の血流増加を示した。髄液中抗 GluR 抗体の検索では ϵ 2 抗体陽性，髄液単純ヘルペスウイルス DNA の PCR は陰性であった。以上の所見から本例を NHALE と診断した。

インフルエンザ脳症ではけいれん，意識障害が起こる前に情動異常や行動異常を認める場合があり，側頭葉辺縁系症状は脳症の前駆症状として注目されている⁶⁾。しかし，インフルエンザによる辺縁系脳炎の症例報告は少なく，2009年度までの小児での報告例は類似症例（いずれも日本人）4例のみであった⁷⁾。理由として，インフルエンザでは辺縁系脳炎から重篤な脳炎脳症に進展する頻度が高い，小児例での辺縁系脳炎症例数が少ないなどが考えられるが，詳細は不明である。4例では全例，脳波で局在性徐波を示した。特に，情

動障害が遷延し，再燃を繰り返した伊予田らの症例では本例と同様，両側前頭部に間欠的単律動性徐波を認めた⁷⁾。何らかの原因で視床・中脳網様体と大脳皮質との連絡が障害されたときに本波形は生じるといわれており，辺縁系脳炎での意識・情動障害の発現との関連性が推測されている⁷⁾。これらの脳波所見がインフルエンザウイルス感染に伴う辺縁系脳炎に特異的なものであるかどうかは，さらに多数例での検討が必要であろう。

GluR は陽イオンチャンネルを形成し，中枢神経系内の早い興奮性シナプス伝達の中心的役割を担っている⁸⁾。GluR ϵ 2 は記憶学習に関係する NMDA 型 GluR のサブユニットの一つで，髄液中抗 GluR ϵ 2（NR2B）抗体は辺縁系脳炎，急性脳炎で陽性となることが知られている⁹⁾。成人の NHALE において髄液中抗 GluR ϵ 2（NR2B）抗体は，急性期約 50%，回復期約 40%，慢性期約 30%の症例に認められ，陽性例の 74.5%が 15～34歳の若年成人であった⁹⁾。小児例でも同程度の頻度で抗体陽性例が認められる⁹⁾ことから，NHALE は小児から若年成人に連続した広がり，臨床特徴を有する可能性が示唆されている。

2008年に Dalmau らは抗 NMDA レセプター複合体抗体陽性非ヘルペス性辺縁系脳炎 100例中，約半数で卵巣奇形腫を認めたと報告し，卵巣奇形腫関連傍腫瘍性辺縁系脳炎の概念を提唱した¹⁰⁾。卵巣奇形腫組織に発現する抗原が自己抗体産生を促す機序も推測されているが，明らかな病態は未だ不明である。国内症例の抗 GluR ϵ 2（NR2B）抗体測定では，GluR ϵ 2 の N 末を認識する抗体が約 60%の症例で認められている⁹⁾。これらの知見を元に，本症例でも発症から1年後に骨盤部の MRI を施行し，卵巣奇形腫の検索を行ったが腫瘍は認められなかった。しかし，NHALE 発症後4年から7年後の骨盤 MRI で卵巣奇形腫が確認された症例も報告されており¹⁰⁾，本例も今後，定期的な画像検査を行っていく予定である。

本症例は軽度精神遅滞を有していたため，患児自身の持つ資質が今回の病態に関与した可能性も否定はできない。しかし，前述した4例は基礎疾患を認めず，これまで精神遅滞を有する例でインフルエンザ罹患に伴う異常行動が多い傾向にあったという報告もない。今後，本例を含め，インフルエンザ罹患に伴う辺縁系脳炎の病態を明らかにするには同様の症例の蓄積が必要であろう。また，インフルエンザに伴う異常行動が遷延する症例の検査，治療指針として，髄液中抗 GluR 抗体の検索，ステロイドパルス療法などの選択も考慮されるべきかと思われた。

文 献

- 湯浅龍彦，根本英明，木村暁夫。精神症状で発症，比較的若年女性を冒し画像所見に乏しい急性可逆性辺縁系脳炎—4症例の報告と考察。神経内科 2003;59:45-50。
- 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 2009;70:80-6。
- Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008;7:1091-8。
- 高橋幸利，山崎悦子，西村成子，ら。急性辺縁系脳炎・脳症と NMDA 型グルタミン酸受容体。臨床神経学 2008;48:926-9。
- Sato S, Kumada S, Koji T, Okaniwa M. Reversible frontal lobe syndrome associated with influenza virus infection in children. *Pediatr Neurol* 2000;22:318-21。
- 五十嵐 登，大坪慶輔，橋田暢子，畑崎喜芳，八木信一。A 型インフルエンザの治療：回復期に意識変容・不安・健忘症状が持続再燃した男児例。小児科臨床 2005;58:183-8。
- 伊予田邦昭，藤原倫昌，古川逸樹，小川和則，岡崎富男。A 型インフルエンザ感染後，意識変容・情動障害が遷延し，再燃を繰り返した女児例。臨床脳波 2007;49:730-4。

- 8) 高橋幸利. 抗グルタミン酸受容体 $\alpha 2$ 抗体と辺縁系脳炎. *Neuroinfection* 2007;12:39-44.
- 9) 高橋幸利. 脳炎・脳症の新しい概念, 病態, 治療 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎. *日児誌* 2008;112:170.
- 10) Iizuka T, Sakai F, Ide T, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. *Neurology* 2008;70:504-11.

連絡先 〒734-8530 広島市南区宇品神田 1-5-54
 県立広島病院小児科 (小野浩明)
 E-mail: h-ono(a)hph.pref.hiroshima.jp
 (受付日: 2009. 5. 21, 受理日: 2009. 7. 29)

＝ 短 報 ＝

運動中に発症した中脳周囲非動脈瘤性くも膜下出血の6歳女児例

白井謙太郎^{1,2} 中島啓介¹ 渡辺章充¹
 川野 豊³ 林 雅晴³

¹土浦協同病院小児科

²横浜市立みなと赤十字病院小児科

³東京都神経科学総合研究所神経発達・再生

要 旨

症例は生来健康な6歳女児。ブランコをこいでいた時に頭痛、嘔吐を来し、傾眠傾向となり救急搬送された。頭部CT検査で脳幹周囲に限局したくも膜下出血を認めた。頭部外傷の既往はなく、出血性素因もなかった。脳血管造影で動脈瘤や異常血管を認めず、中脳周囲非動脈瘤性くも膜下出血(perimesencephalic nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage; PNSH)と診断した。対症療法にて、神経学的後遺症なく、発症19病日に退院した。これまでに報告されたPNSH小児6例の中、本症例を含む2例は運動中、あるいは運動直後の発症であった。成人では運動との関連を指摘する報告が多いが、小児においても運動が発症に関与する可能性が示唆された。

見出し語 中脳周囲非動脈瘤性くも膜下出血, 小児, くも膜下出血, 運動

はじめに

中脳周囲非動脈瘤性くも膜下出血(perimesencephalic nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage; PNSH)は、1985年Van Gijn Jらにより、出血が中脳周囲に限局し血管造影にて動脈瘤が認められず良好な転機をたどった成人13例が報告された¹⁾。その後、多くの報告が見られ、成人領域では確立された疾患概念となっている。予後は非常に良好であり、これまで再出血を来した例はなく、シャントを要する水頭症や、虚血症状を呈する血管攣縮を来すことも非常にまれであるとされる²⁾。小児での報告は非常に少なく、これまで5例の報告があるのみである³⁻⁵⁾。今回我々は運動中にPNSHを発症した6歳女児を経験した。いまだに明らかではないPNSHの発症機序を考える上で有用であると考え、文献的考察と合わせて報告する。

I 症 例

症 例 6歳, 女児。

主 訴 頭痛, 嘔吐, 意識障害。

家族歴 特記事項なし。脳血管障害なし。

既往歴 特記事項なし。

現病歴 2007年9月, 夕方保育園でブランコをこいでいた時に急

に頭痛を訴え、降りて座ろうとした際に2回嘔吐した。その後、傾眠傾向となり、近医を受診後、精査目的にて当院に救急搬送された。頭部外傷の既往はなかった。

来院時身体所見 体温36.9℃, 心拍89回/分, 呼吸数32回/分, 血圧107/70 mmHg, 胸腹部異常なし, 意識レベルはJapan Coma Scale (JCS) 10, 瞳孔径は右4 mm/左4 mm, 正門同大で左右差はなく, 対光反射は迅速であった。項部硬直は認めなかった。四肢深部腱反射は左右差なく導出可で亢進を認めず, 病的反射も見られなかった。

臨床経過 入院時の検査所見では, 白血球の軽度上昇(17,230/ μ l)を認めたが, 血小板数, 凝固機能, 血液・生化学的検査に異常を認めなかった。頭部CTで中脳周囲にくも膜下出血が見られた(図1a)。3D CT angiographyでは動脈瘤を認めなかった(図1b)。入院後, 絶対安静にて経過観察した。けいれん予防の目的でphenobarbitalの内服投与を開始した。頭痛と傾眠傾向に続き, 第2病日より次第に項部硬直が明らかとなった。発症6病日の左椎骨動脈の脳血管造影(図1)では, 脳底動脈の軽度狭小化を認めたが(図1c, d), 動脈瘤や異常血管は見られず, PNSHと診断した。また, 入院中に施行した脊髄MRI検査でも異常は見られなかった(非供覧)。MR angiographyは急性期を含め施行できなかった。傾眠傾向は第10病日前後まで認められたが, 頭痛・項部硬直の改善とともに消失し, 脳虚血を示唆する局所的な神経学的異常も見られなかった。Phenobarbitalの内服を終了後, 神経学的後遺症を残すことなく, 第19病日に退院した。発症から2年が経過した2009年9月現在, くも膜下出血の再発を認めず通常の学校生活を送っている。

II 考 察

成人において非外傷性くも膜下出血の15%は出血源が特定されない特発性であり, そのうち2/3がPNSHであるとされ, 頻度は10万人に対し0.5人という報告がある⁶⁾。成人において血管攣縮が見られる頻度は3~20%とされており⁷⁾, 動脈瘤性にくも膜下出血に比して明らかに少ない。その中でも虚血症状を伴ったものの報告はわずかに4例である。Schievinkらは, この4例を詳細に検討し⁸⁾, 脳血管造影検査施行直後に症状が出現した3例については, 検査に伴う合併症である可能性を指摘している。小児におけるPNSHは, これまでに5例が報告されている。自験例と合わせ表1に示した。いずれも基礎疾患や頭部外傷の既往はなかった。再出血を来すことなく, 神経学的後遺症を残さずに退院している。水頭症を認めたのは症例2のみであった。シャントは要さず, 改善を認めた。症例1・5で血管攣縮を認め, 特に症例5では脳底動脈に強い攣縮を認めた。本症例では, 第6病日に行われた脳血管造影で脳底動脈に軽度の狭小化を認めた(図1)。血管攣縮が疑われたが, 虚血症状を示唆する神経学的異常所見の出現はなかった。その後, 頭痛, 傾眠傾向などの症状は軽快し, 神経学的後遺症を残さずに退院した。本例を含めると, 6例中3例に血管攣縮を認めたことになり, 成人における報告に比して高率となるが, いずれも本症例と同様に虚血症状を示さず, 対症療法のみで後遺症なく退院している。このことから, 小児においても安静による経過観察と対症療法がPNSH治療の基本と考えられ, 成人の動脈瘤性くも膜下出血で行われているトリプルH療法

5. その他の認知症

4) 免疫機序による認知症*

● 高橋幸利**** / 高山留美子** / 向田壮一** /
池上真理子** / 池田 仁**

Key Words : cognitive dysfunction, autoantibodies, GluRe2(NR2B), limbic encephalitis, CNS lupus

免疫機序による神経細胞 機能障害メカニズム

キーセンテンス

- ・免疫機序による神経細胞機能障害には、抗体、細胞障害性T細胞、サイトカイン、補体などが関与しうる。
- ・認知症を呈するCNSループス、傍腫瘍性症候群、橋本脳症などでは抗GluRe2抗体が髄液中に認められることがある。

はじめに

認知症(dementia)は、後天的な脳の器質的障害により、いったん正常に発達した知能が低下した状態を指し、原因別にみると、血管性認知症(多発脳梗塞型など)、変性性認知症(Alzheimer型認知症など)、感染性認知症(HIV関連認知症など)などがよく知られている。しかし近年、これらの病態以外に免疫が介在し、認知症の中核症状である認知機能障害と記憶障害、さらには認知症の周辺症状(異常言動、幻覚、睡眠障害など)を呈する神経疾患が知られるようになってきている。

1. 抗体による機能障害

抗神経自己抗体の中で作用機序が解明されているものは少ないが¹⁾、SLE患者の抗ds-DNA抗体は、ds-DNAのみならずグルタミン酸受容体(GluR)のサブユニットであるGluRe2(NR2B)などのN末ペプチドとも交叉反応し、海馬に注入されるとニューロンにアポトーシスを誘導することが知られている²⁾。GluRe2(NR2B)分子の交叉反応部位のN末ペプチド(DWEYS)で免疫したマウスに、リポ多糖体(LPS)やエピネフリンで血液脳関門(BBB)の透過性を高め、抗GluRe2抗体(抗ds-DNA抗体)がBBBを通過するようにすると、海馬や扁桃核で抗体がニューロンなどに沈着し、記憶や情動に影響を与えるとする研究がある³⁾⁴⁾。海馬扁桃核はBBBが脆弱であるとする考えがあり、なんらかの理由で血液中にできた抗GluRe2-N末抗体が感染時や高血圧時にBBBを通過し、海馬扁桃核などの辺縁系を傷害し、辺縁系症状を起こす可能性が想定できる。抗recoverin抗体は、桿体細胞のアポトーシスを誘導することがわかっている⁴⁾。

2. 細胞障害性T細胞による機能障害

抗Yo抗体陽性の傍腫瘍性小脳変性症では、Yo

* 5. Other dementias. 4) Dementia with immunological pathophysiological mechanism.

** Yukitoshi TAKAHASHI, M.D., Rumiko TAKAYAMA, M.D., Souichi MUKAIDA, M.D., Mariko Ikegami, M.D. & Hitoshi IKEDA, M.D.: 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(☎420-8688 静岡県静岡市葵区漆山886); National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, Shizuoka 420-8688, Japan.

*** 兼 岐阜大学医学部小児病態学; Department of Pediatrics, Gifu University School of Medicine, Gifu, Japan.

表1 免疫の関与する認知症を呈しうる疾患と抗GluRe2抗体*陽性率

	血清GluRe2抗体			髄液GluRe2抗体		
	IgG or IgM	IgG	IgM	IgG or IgM	IgG	IgM
CNSループス**	7/9	7/9	4/9	5/6	5/6	1/6
傍腫瘍性症候群**	6/13	5/13	5/13	8/15	6/15	5/14
卵巣奇形腫合併急性辺縁系脳炎 (急性期)	8/13	7/13	3/13	8/15	6/15	3/15
非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (急性期)	27/48	17/40	18/39	29/56	18/56	16/56
橋本脳症**	3/9	2/9	3/9	6/9	4/9	2/9
多発性硬化症**	0/3	0/3	0/3	1/3	1/3	0/3

* 抗GluRe2抗体, 全長GluRe2分子を抗原とするイムノプロット法による検査結果; 表中の数字は陽性症例数/測定症例数を示す. ** 認知症を呈した症例に限定. 多発性硬化症はNMOを含まない.

由来ペプチドで患者CD8⁺T細胞が活性化されることが報告され⁵⁾, 傍腫瘍性辺縁系脳炎ではCD8⁺T細胞が側頭葉に浸潤していること⁴⁾, Rasmussen症候群ではCD8⁺T細胞の浸潤, CD8⁺T細胞の分泌するGranzyme Bが髄液中で高値であることが知られている⁶⁾. これらの事実はCD8⁺T細胞-Granzyme Bが神経細胞障害を誘導することを示唆する.

3. サイトカインによる機能障害

TNF- α はミクログリア, アストロサイト, ニューロンなどが産生し, MHC class Iをアストロサイトに発現させたり, 血管内皮細胞接合部を弱めたりすることが知られ, そのような作用により神経細胞機能障害をきたしうる. IL-6は神経変性・炎症を誘導することが知られている.

4. 補体による機能障害

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)がニューロンに付着すると, 細胞膜にfunctional poreができ脱分極, 浸透圧性の細胞破壊が起こることが報告されている^{7,8)}.

CNSループス

CNSループスではさまざまな機序で種々の中枢神経症状が起き, アメリカリウマチ学会の症状分類が参考となる⁹⁾. 頻度的には高次脳機能障害と発作症状が多く, 見当識・記憶・認知・計算などの障害や精神症状, てんかん発作を呈しやすく, 認知症の病像を呈することが少なくない. われわれの依頼検体症例では, 見当識・記

銘力が障害され, 言動がまとまらなくなるといった症例が多かった.

神経細胞機能障害の病態としては, 髄液中で増加しているIL-6・INF- α ,あるいはGluRe2(NR2B)とも交叉反応する抗ds-DNA抗体の関与の可能性¹¹⁻¹³⁾. われわれの施設での全長GluRe2(NR2B)を抗原とする抗GluRe2抗体の検討では¹⁰⁾, 認知症を呈したCNSループスで抗GluRe2抗体が髄液中に高頻度(5/6例)に検出されている(表1). ステロイドパルス療法, エンドキサンパルス療法, 血漿交換などが行われるが, 再燃をきたしたり, 認知機能障害が残ったりする症例が多い.

傍腫瘍性症候群

中枢神経系の傍腫瘍性症候群には小脳変性症, 辺縁系脳炎, オブソクローヌス-ミオクローヌス症候群などの病像を呈するものなどがあるが, 辺縁系脳炎の症状を示す症例には, 抗Hu抗体, 抗Ma抗体, 抗VGKC抗体, 抗amphiphysin抗体などが検出され, 急性~亜急性に記銘力障害, 認知機能障害が出現し, 認知症の周辺症状である精神症状なども観察されることが多く, 認知症の特徴が前面に立つ症例も少なくない.

病態としては, 抗体が関与するものとT細胞が関与するものがあるとされている¹⁴⁾. 抗体では, 肺小細胞癌と関連深い抗Hu抗体陽性例が傍腫瘍性辺縁系脳炎の1/3を占めるとされているが, 抗体の病的役割は未解明なものが多い. われわれの施設での全長GluRe2(NR2B)を抗原とする抗GluRe2抗体測定では¹⁰⁾, 認知症を呈した症例の

約 1/2 に髄液抗体が出現している(表 1)が、記憶学習に関与するGluRe2(NR2B)分子に対する作用で、認知症症状に関与している可能性がある。

卵巣奇形腫合併急性辺縁系脳炎

卵巣奇形腫を合併する非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症(NHALE-OT)では、先行感染症・発熱が89.5%と高頻度にみられ、感染症の発病に対する役割が大きい。また、腫瘍摘出が経過に影響しない場合もあり、確定的な傍腫瘍性症候群とはいえない面もあるが、卵巣奇形腫は脳炎・脳症発病に促進的に関与している可能性がある¹³⁾。この疾患でも記憶障害、見当識障害、精神症状といった認知症に特徴的な症状が主体で、痙攣発作などを経過中に示さない症例が、われわれの19例中5例存在し、認知症を呈する症例では卵巣奇形腫の検索も必要である。

NMDAR脳炎の範疇に入るNHALE-OTの病態としてDalmauらは、NMDA型GluRを構成する個々のサブユニットではなくNMDA型GluR複合体全体の細胞外構造をエピトープとする抗体が関与する疾患として考えていた¹³⁾。しかし、NMDA型GluR複合体の個々のサブユニットを単独で細胞に発現させることは困難であり¹⁴⁾、彼らの方法では個々のサブユニットに対する抗体の有無は判断できない。われわれの研究で、NMDA型GluRのうちのGluRe2(NR2B)の全長分子を抗原とする方法で約50%の症例で抗体陽性で、GluRe2の細胞外ドメイン(N末)を抗原とする抗体は約50~70%の症例で陽性であることから¹²⁾、NHALE-OTにはGluRe2-N末をエピトープとする自己抗体が関与する症例も存在すると推測する。

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎

腫瘍を合併しない非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症(NHALE)は、辺縁系症状としての精神症状(行動異常、思考減退、興奮状態、ほか)、記憶障害、見当識障害、感情障害などを発病初期に呈し、その後、痙攣重積・意識障害などが現れる疾患で、年間550人程度が日本で発病していると推測している¹⁵⁾。われわれの成人発病NHALEの84例中17名は、発病初期に発作や明らかな意識障害を呈することなく辺縁系症状を示

し、その後の経過でも痙攣などを呈さなかった。このような症例では初期には発熱がないこともあり、認知症として鑑別診断が行われる場合がある。

NHALEでは、血清中抗GluRe2抗体(IgGまたはIgM)は、急性期から慢性期においてNHALEの約60%にみられ、髄液中抗GluRe2抗体は急性期の約50%、回復期の約40%、慢性期の約30%の症例にみられ、陽性率はしだいに低下した¹⁵⁾。以上より、感染をきっかけに、あるいはなんらかの理由で血液中にできていた抗GluRe2-N末抗体がBBBを通過し、海馬扁桃核などの辺縁系にまず作用し、辺縁系症状を起こす病態を推定している。NHALEではこのような機序で初期にBBBの脆弱な辺縁系の症状が出現し、その後、広範な神経症状になることが予想される。NHALEには抗NAE抗体や抗VGKC抗体陽性例もあり、今後の臨床特徴の解明が待たれる。

橋本脳症

橋本病では、甲状腺機能低下症により粘液水腫性脳症として精神神経症状を示すこともあるが、甲状腺機能が正常あるいは補正しているにもかかわらず精神神経症状をきたすことがあり、橋本脳症と呼ばれる。急性脳症型以外の辺縁系脳炎型(約10%)あるいは精神病型(約20%)の臨床病型では、認知症としての特徴を示すことがある¹⁶⁾。われわれの依頼検体症例では、記憶力が障害され、作業速度の低下がみられるといった症例が多かった。

橋本脳症の自己抗体としては、 α -エノラーゼのN末抗体(抗NAE抗体)が特異抗体として報告され、57%の症例で陽性となる。一方、全長GluRe2(NR2B)を抗原とする抗GluRe2抗体測定では¹⁰⁾、認知症を呈した症例の2/3に髄液抗体が出現している(表 1)が、記憶学習に関与するGluRe2(NR2B)分子に対する作用で、認知症症状に関与している可能性がある。

Morvan症候群・抗VGKC抗体陽性辺縁系脳炎

Morvan症候群は電位依存性Kチャンネル(VGKC)に対する自己抗体を有し、筋痙攣・硬直、発汗

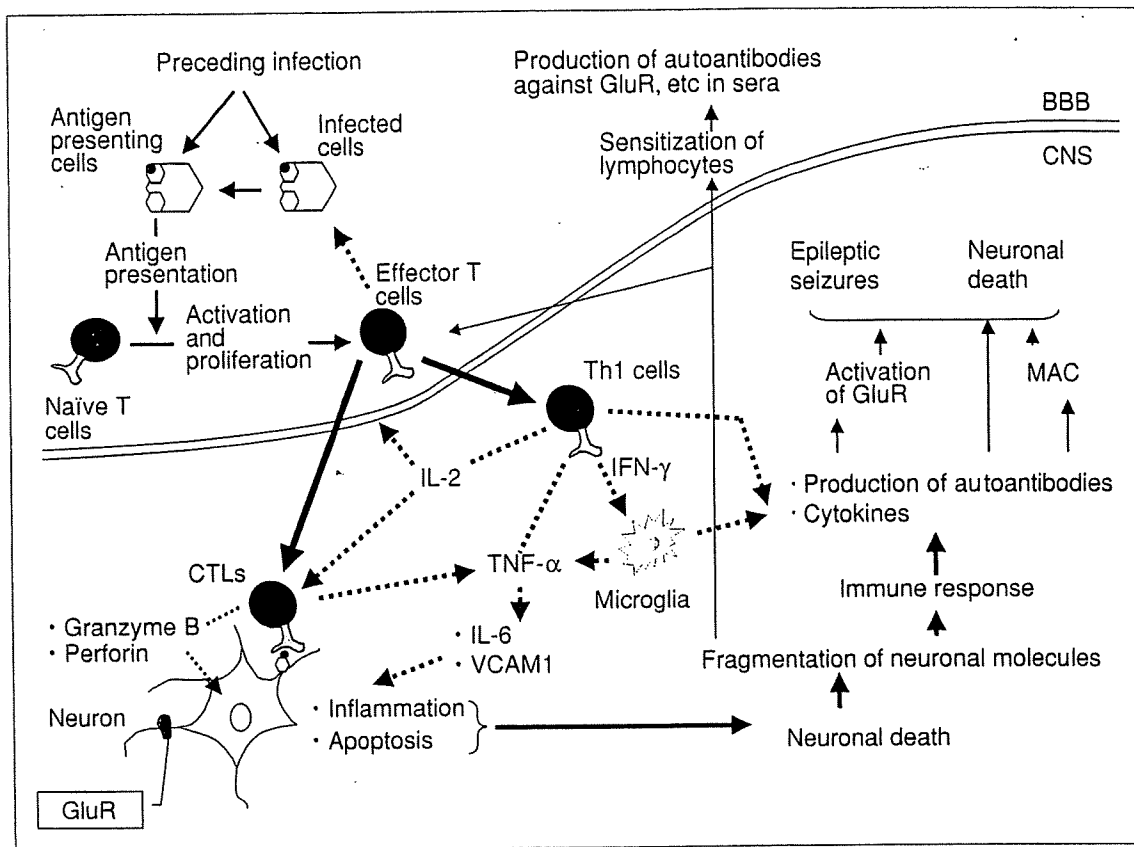


図 1. Rasmussen症候群の免疫病態仮説

過多などの末梢神経の過剰興奮性が主症状であるIsaacs症候群の特徴と、記憶力障害、意識障害、てんかんなどの辺縁系脳炎症状を示す¹⁷⁾。抗VGKC抗体陽性辺縁系脳炎は通常亜急性の経過をとり、低Na, 低体温などを合併しやすく、1/3の症例では胸腺腫などの悪性腫瘍を有する。よって、一部には認知症としての特徴を示す症例がある。

抗VGKC抗体は、補体非依存性に抗体のdivalent Fabによるcross-linkingにより末梢運動神経のVGKC密度を低下させ、K電流の減少が起り、過剰興奮をきたす。一方中枢神経では、海馬の過剰興奮をきたすと考えられているが、明らかな証明はされていない。

多発性硬化症

多発性硬化症では、視力・運動・感覚・排尿などの障害に加えて、うつ・多幸といった精神症状、記憶力障害といった症状が経過とともに出現することがあり、認知症の病像を呈することがある。われわれの依頼検体症例では、認知機能障害によると思われる自動車運転の障害が

3例中2例にみられた。

多発性硬化症の病態は、Th1細胞、Th17細胞、サイトカイン、抗体などさまざまな免疫機構の関与で病態が形成されていると考えられている。全長GluRe2(NR2B)を抗原とする抗GluRe2抗体測定では、認知症を呈した症例の約1/3に髄液抗体が出現している(表1)。

Rasmussen症候群

Rasmussen症候群は、神経症状のない健常者になんらかの先行感染症(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ず、てんかん発作が難治に経過、しだいに片麻痺・認知機能障害などが出現し、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¹⁵⁾。当センター40例の検討では、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り、認知機能のうちの知的機能の障害(IQ)は58.3%に、精神症状は7.4%に出現する。

病態は、感染により感作を受けたNaive T cells

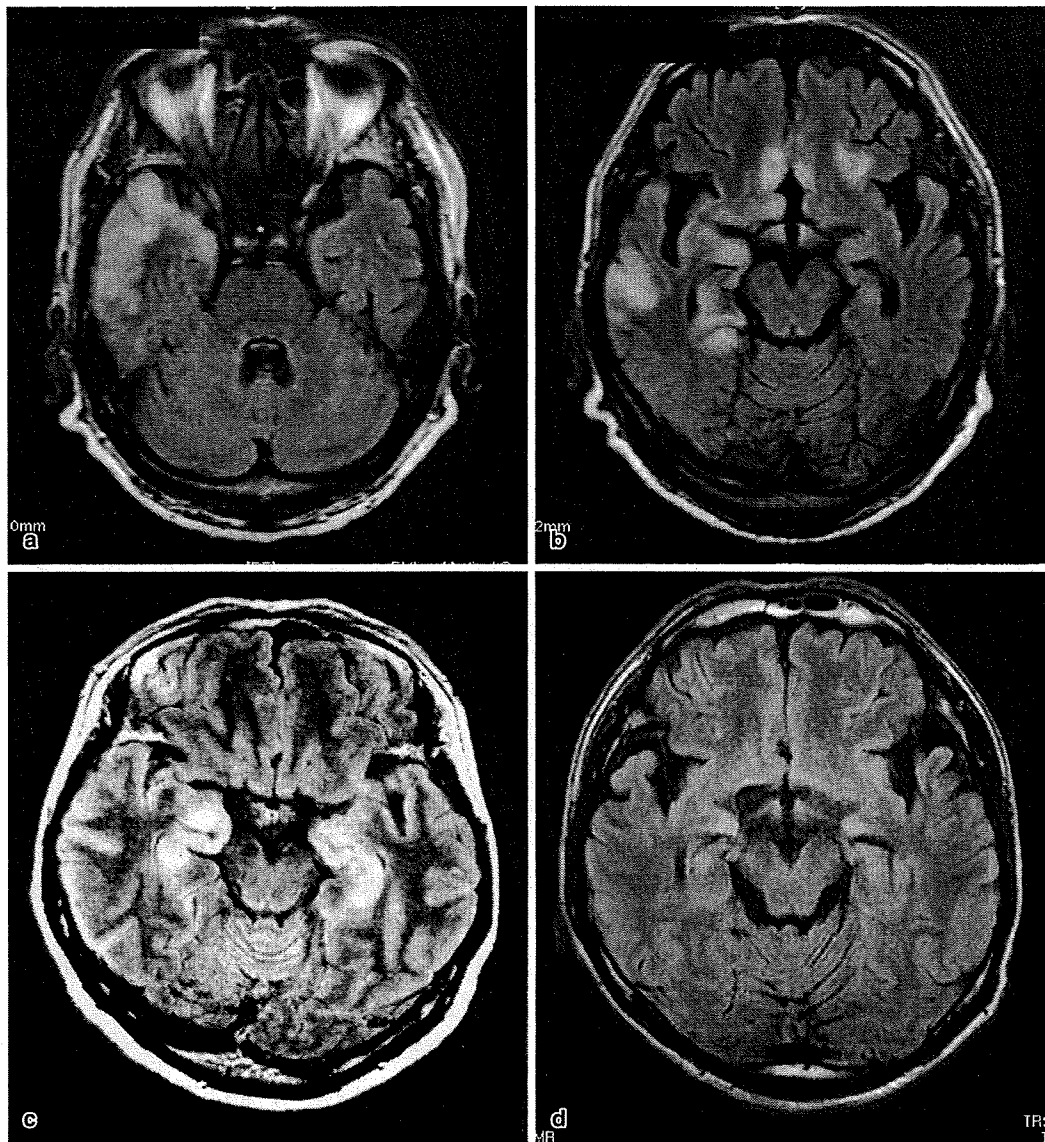
が活性化してEffector T cellsになり、BBBを超えて中枢神経系に進入し、中枢神経系内に進入した細胞障害性T細胞が、HLA class I抗原と同時になんらかの中枢神経系内抗原を認識してGranzyme Bを分泌し、神経系に障害をもたらしていると考えている⁶⁾。その結果、神経分子の断片化が起こり、中枢神経系で自己抗体産生やサイトカイン分泌が起こり、さらにはMACなどが形成され、中枢神経系病変が形成されることが考えられている(図1)。

文 献

- 1) 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.
- 2) Kowal C, DeGiorgio LA, Lee JY, et al. Human lupus autoantibodies against NMDA receptors mediate cognitive impairment. *PNAS* 2006 ; 103 : 19854-9.
- 3) Huerta PT, Kowal C, DeGiorgio LA, et al. Immunity and behavior : antibodies alter emotion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 678-83.
- 4) Voltz R. Paraneoplastic neurological syndromes : an update on diagnosis, pathogenesis, and therapy. *Lancet Neurol* 2002 ; 1 : 294-305.
- 5) Tanaka M, Tanaka K, Tsuji S, et al. Cytotoxic T cell activity against the peptide, YRARALET, from Yo protein of patients with the HLA A24 or B27 supertype and paraneoplastic cerebellar degeneration. *J Neurol Sci* 2001 ; 188 : 61-5.
- 6) 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*. Published Online : Jan 21 2009 12 : 22AM, DOI : 10.1111/j.1528-1167.2008.01977.x.
- 7) Xiong ZO, McNamara JO. Fleeting activation of ionotropic glutamate receptors sensitizes cortical neurons to complement attack. *Neuron* 2002 ; 36 : 363-74.
- 8) Xiong ZO, Qian W, Suzuki K, et al. Formation of complement membrane attack complex in mammalian cerebral cortex evokes seizures and neurodegeneration. *J Neurosci* 2003 ; 23 : 955-60.
- 9) 廣畑俊成. 中枢神経病変. *Jpn J Clin Immunol* 2004 ; 27 : 109-17.
- 10) 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.
- 11) Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol* 2008 ; 7 : 327-40.
- 12) 高橋幸利, 山崎悦子, 西村成子, ほか. 急性辺縁系脳炎・脳症とNMDA型グルタミン酸受容体. *臨床神経* 2008 ; 48 : 926-9.
- 13) Dalmau J, Tüzün E, Wu H, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007 ; 61 : 25-36.
- 14) Takahashi Y. Epitope of autoantibodies to NMDA-receptor in paraneoplastic limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2008 ; 64 : 110-1.
- 15) 高橋幸利, 久保田裕子, 山崎悦子, ほか. 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* 2008 ; 48 : 163-72.
- 16) 米田 誠. 橋本病. *Clinical Neuroscience* 2008 ; 26 : 532-5.
- 17) 渡邊 修, 有村公良. 抗K⁺チャネル抗体とチャネル病. *神経内科* 2008 ; 69 : 343-9.

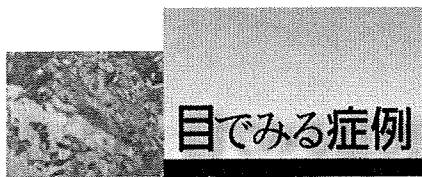
* * *

目でみる症例



上：MRI FLAIR 水平断。右側頭葉(a)，右側頭葉内側，前頭葉下部(b)に高信号病変を認め、
下：両側側頭葉内側(c)，回復期軽度萎縮所見(d)を示す。

国際医療福祉大学福岡リハビリテーション学部 庄司紘史ほか



単純ヘルペス脳炎/非ヘルペス性急性辺縁系脳炎

国際医療福祉大学福岡リハビリテーション学部●庄司紘史

高邦会高木病院神経内科●遠藤智代子・田中 薫

高邦会柳川リハビリテーション病院内科●迫 香織

同神経内科●小池文彦

国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター●高橋幸利

症例 1：68 歳，男性。

既往歴：口唇ヘルペスの既往なし，10 年来の 2 型糖尿病。

現病歴：某年 3 月下旬，39℃の発熱，2 日後傾眠傾向となり，当院受診し同日入院。血圧 150/80 mmHg，脈拍 72/min，体温 38.7℃，咽頭・呼吸音異常なし。

入院時，日本昏睡尺度 (JCS) 1，傾眠状態，項部硬直陰性，四肢の深部腱反射はやや低下，Babinski 反射両側陰性。

検査所見：WBC 5,720/ μ l，CRP 1.06 mg/dl，AST 28 IU/l，ALT 12 IU/l，胸部 X 線異常なし。髄液所見：細胞数 74/ μ l (多形核球 12，単核球 64)，蛋白 127 mg/dl，糖 121 mg/dl (血糖値 237 mg/dl)。

頭部 MRI では，右側頭葉・扁桃体・海馬傍回，眼窩・直回・視床内側に高信号病変を認めた (Fig. 1)。この病変分布は，単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus：HSV) は嗅神経経由で側頭葉・辺縁系へと侵入，あるいは側頭葉・辺縁系での潜伏感染からの再燃説と矛盾しない所見と思われる。

脳波：右半球に周期性一側てんかん型放電 (PLEDs) (+)，髄液からの HSV への PCR 陽性で診断を確定した。回復期血清で HSV に対する酵素抗体 (EIA) IgG \geq 128，髄液 HSV EIA IgG 12.80，

HSV 1・2 型に関しては特異蛍光 ELISA で 1 型と同定された。

治療経過：aciclovir (ACV) 1.5 g/day 投与開始。

入院後は落ち着きなく不穏状態になり，38~40℃の高熱が持続する。意識レベル低下 (JCS10)，尿カテーテルを留置する。3 週後解熱して覚醒レベルは上昇して経口摂取再開。脳波で PLEDs 消失，髄液所見も改善した。病識の欠如，近時記憶障害残存。2 ヶ月後退院し，知的機能・日常生活の自立度は保たれ自宅療養している。

症例 2：50 歳，男性。某年 7 月下旬，大阪での発症。発熱，落ち着きなく多弁，動悸，体調不良。4 日後ぐったりしたところを同僚に発見され，近くの基幹病院へ入院した。

入院時現症：体温 38.4℃，JCS III-300，項部硬直なし。ミオクローヌス，ついで，発作性心房細動，間代性痙攣，重積状態へ移行し人工呼吸器管理となる。ACV，抗菌薬開始。CRP 0.10 mg/dl，HSV，human herpesvirus (HHV)-6 など陰性，髄液は 3 回実施されているが細胞数・蛋白・糖等異常なし。頭部 MRI では，病初期に変化なく，6 病日に両側海馬・扁桃体，前障の信号変化を認め，20 病日には前頭葉内側部，帯状回，島皮質などと拡大した。別症例の急性期像 (Fig. 2a) を呈示するも両側性で辺縁系に限局している点が特徴的と

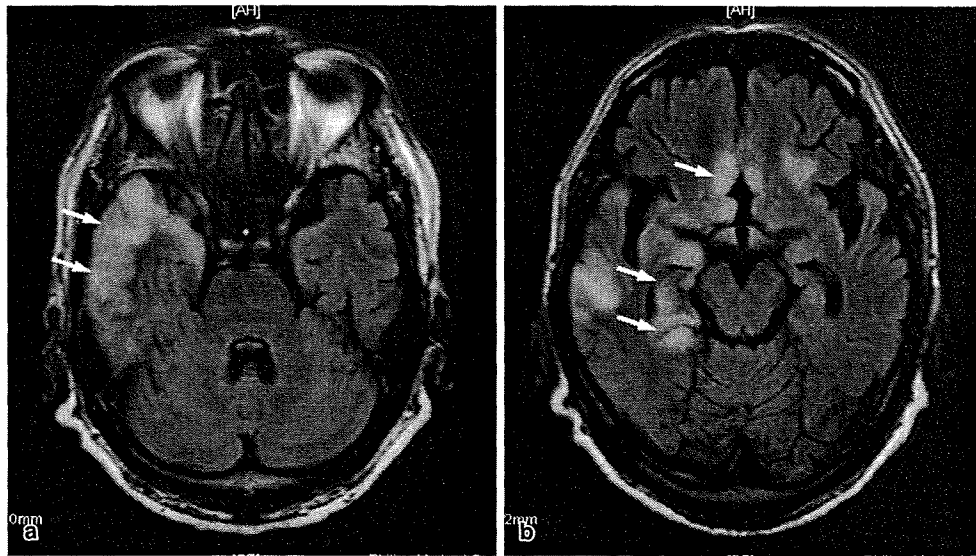


Fig. 1. ヘルペス脳炎 (MRI FLAIR 水平断)
右側頭葉 (a, 矢印), 海馬傍回, 眼窩・直回 (b, 矢印) に高信号病変を認める.

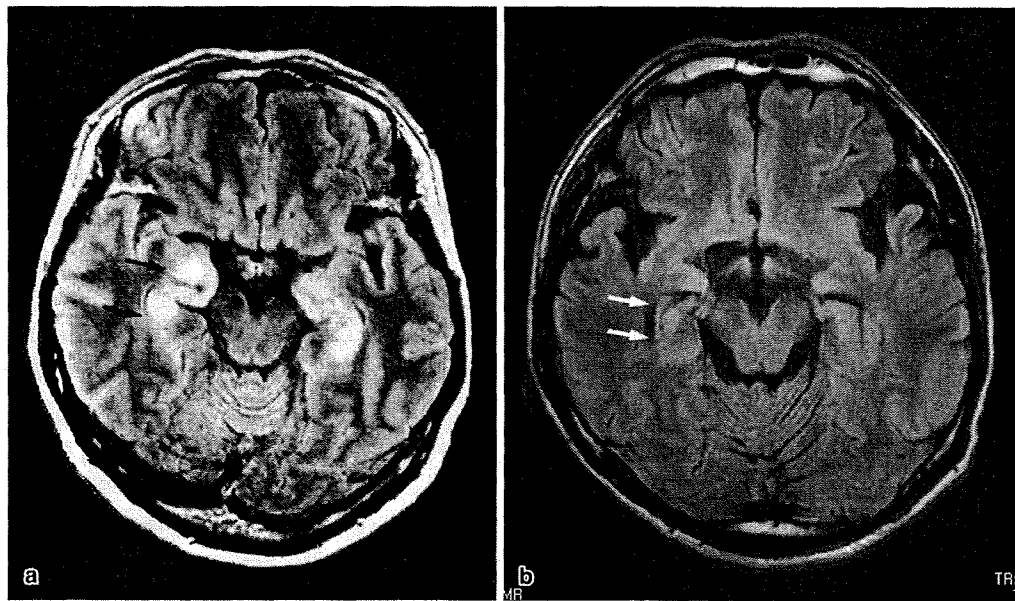


Fig. 2. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (MRI FLAIR 水平断)
a: 急性期, 両側海馬・扁桃体の高信号病変, b: 6ヵ月後, 下角が拡大し萎縮所見を示す (右のみ矢印).

思われる。入院 5 病日の髄液での抗グルタミン酸受容体 (GluRε2) IgM, IgG 抗体陽性, 辺縁系に対称性の病変分布を呈し非ヘルペス性辺縁系脳炎と診

断されている¹⁾。

治療経過: 副腎皮質ステロイドパルス, バルプロ酸, clonazepam 併用, 逆行性健忘が残存し, 3カ

Table 1. ヘルペス脳炎と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎と周辺疾患

- ・ヘルペス脳炎, HHV-6 などウイルス関連辺縁系脳炎
- ・非ヘルペス性急性辺縁系脳炎, 抗 Glu R ϵ 2 抗体関連
- ・急性可逆性辺縁系脳炎・脳症
- ・傍腫瘍性辺縁系脳炎・脳症
- ・卵巣奇形腫に随伴する抗 NMDAR 抗体脳炎
- ・若年女性で好発する急性非ヘルペス性脳炎
- ・抗 VGKC 抗体辺縁系脳炎・脳症
- ・自己免疫疾患性辺縁系脳炎・脳症
- ・痙攣重積後
- ・妊娠に関連した辺縁系脳炎・脳症
- ・非定型例

[文献 2, 3)より引用]

月後実家に近いリハビリ病院へ転入院した。Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R)で遅延再生 50 以下と顕著な近時記憶障害, 前向・逆行性健忘。6ヵ月後, コンピューター関連の仕事への復帰を狙い転院された。ヘルペス脳炎に比べ, 予後は比較的良好とされていたが, 海馬・扁桃体の対称性の萎縮所見が残存し (Fig. 2b), 1年6ヵ月後も重度の健忘症候群を呈し自宅療養を余儀なくされている。

ヘルペス脳炎と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHAE) の周辺

単純ヘルペス脳炎 (ヘルペス脳炎), 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHAE) との急性期における鑑別は, 抗ヘルペスウイルス薬か免疫療法かの治療の選択, 予後などの点できわめて重要であり, かつ緊急を要する。NHAE は多彩な成因・病態が報告され多くの重症群を形成しているが (Table 1)^{2,3)}, 抗 GluR ϵ 2 抗体, N-メチル-D アスパラギン酸受容体抗体 (NMDAR), 抗電位依存性カリウムチャネル (VGKC) 抗体など辺縁系脳炎・脳症の主要な病態に絡むと考えられる抗神経抗体が検出され, 自己免疫機序を巡って活発な展開をみている。ヘルペス脳炎と主要な抗神経抗体陽性群との鑑別 (Table 2) を解説する。

1. ヘルペス脳炎

ヘルペス脳炎は, ① 発熱・髄膜刺激症状, 意識障害, 痙攣発作を中核症状とし, 幻覚, 記憶障害, 失語症などの言語障害も頻度が高い。初期には, 錯乱, せん妄状態が少なくなく, 幻視, 異常行動を伴い, 抗ヘルペスウイルス薬 (ACV) が有効である。② 髄液からの HSV PCR 法陽性, 血清, 髄液の補体結合抗体 (CF), 酵素抗体 (EIA) などの抗体

Table 2. 辺縁系脳炎・脳症の鑑別要点

名称	臨床症状	MRI 画像	病変	髄液所見 IL-6	PCR 抗 GluR 抗体	治療転帰
ヘルペス脳炎	急性, 発熱, 髄膜刺激症状, 記憶, 痙攣	側頭葉, 海馬・扁桃体, 島回, 眼窩回, 一側優位	側頭葉, 辺縁系, 炎症壊死, 核内封入体 (+)	細胞増加 IL-6・INF γ 増加	HSV PCR 陽性, HSV 抗体	aciclovir が有効 約 30~40% 社会復帰
非ヘルペス性急性辺縁系脳炎	発熱, 言動異常, 痙攣	両側海馬・扁桃体・辺縁系	海馬領域のミクログリアの増加	軽度増加, 一部細胞増加を欠く	抗 GluR ϵ 2 (NR2B) 抗体陽性	副腎ステロイド, 記憶障害, 痙攣発作
抗 NMDAR 抗体陽性脳炎	精神病期 無反応期 不随意運動期, 緩徐回復期	約 25% で海馬・扁桃体, 脳実質の変化に乏しい	中脳辺縁系前頭前野大脳皮質	軽度増加, 一部細胞増加を欠く	抗 NMDAR (NR1+2A) 抗体陽性	卵巣奇形腫切除術, 副腎ステロイド, IVIg 遷延した経過をたどる
抗 VGKC 抗体辺縁系脳炎・脳症	亜急性, 健忘, 幻覚, 痙攣	海馬・扁桃体	辺縁系	多くは正常	抗 VGKC 抗体陽性	副腎ステロイド, IVIg, 血漿交換

GluR: グルタミン酸受容体, NMDAR: N-メチル-D アスパラギン酸受容体, VGKC: 抗電位依存性カリウムチャネル, IVIg: 免疫グロブリン大量療法。

価上昇で診断できるが、PCR では発症 10 病日以内に陽性率が高く、抗体価は 2 週前後より上昇する。③ 頭部 MRI では、側頭葉、大脳辺縁系の海馬体、海馬傍回、扁桃体、前頭葉：眼窩回・直回、島回等の病変が出現する。FLAIR、拡散強調画像で検出感度がよく、遷延例では白質病変を伴う²⁾。

2. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎では、① 急性辺縁系脳炎像を示し、痙攣発作、記憶障害などを中核とし、② ヘルペス脳炎では一側優位であるが、NHALE においては海馬・扁桃体など大脳辺縁系に両側性で限局する傾向がみられる。頭部 CT では側頭葉内側病変は捉えにくく、一方、MRI FLAIR 画像では高信号に描出されやすい点で注意が必要である。③ 髄液所見は軽度なことが多く、髄液からの PCR、EIA 検索で HSV を含め、ヘルペス群ウイルス陰性などで定義されている。髄液サイトカインに関するヘルペス脳炎との比較検討では、インターロイキン(IL)-6 の軽度増加とインターフェロン(IFN)- γ の変動はなく、直接の感染というより免疫学的機序が推論された^{4,5)}。

当初抗 Hu, Yo 抗体陰性とされたが、抗 GluR ϵ 2 抗体、抗 NMDAR 抗体など細胞膜抗神経抗体が登場してきた。行動異常、思考減裂などの異常言動で発症する急性辺縁系脳炎・脳症の一群において抗 GluR ϵ 2 抗体が検出された点が注目される^{6,7)}。Mochizuki ら⁸⁾は抗 GluR ϵ 2 抗体陽性の NHALE 剖検例を報告。呈示した症例 2 は能登ら¹⁾による報告例であるが、抗 GluR ϵ 2 抗体陽性の NHALE と位置づけられた。相前後し多くの類似例が集積されてきたが、亜急性発症例や髄液細胞増加がみられない脳症型ともいべき症例群も少なくなく、急性を外し、非ヘルペス性辺縁系脳炎・脳症の名称で包括されてきている。非ヘルペス性辺縁系脳炎・脳症において抗 GluR ϵ 2 抗体陽性例の報告が集積され、主要な一群を形成しているものと考えられる。しかしながら、抗 GluR ϵ 2 抗体が Rasmussen 脳炎、ヘルペス脳炎など各種脳炎・脳症で陽性になる点、一次的にどう病因に絡むの

か否かはなお論議がある。ヘルペス脳炎では、血清 HSV 抗体の保因者(キャリア)は成人の 7 割を占め血清抗体を保有しているために髄液抗体をより高く評価するが、抗 GluR ϵ 2 抗体においては、定量的、あるいは髄液抗体で特異性が高まるのかなどが検討される必要があろう。また抗 NMDAR 抗体(NR1+NR2)と交差することが知られている。

2007 年 Dalmau ら⁹⁾によって卵巣奇形腫関連傍腫瘍性抗 NMDAR 抗体陽性脳炎が報告された。抗 NMDAR 抗体陽性脳炎の 25% が辺縁系に主座があるとされるが中脳辺縁系、前頭前野、大脳皮質と病変は広く、臨床的に前駆期、精神病期、無反応期、不随意運動期、緩徐回復期などに分けられ、経過は遷延する特徴がみられる¹⁰⁾。亀井ら¹¹⁾は若年女性に好発する急性非ヘルペス脳炎(acute juvenile female non-herpetic encephalitis: AJFNHE)の存在を指摘していたが、卵巣奇形腫を伴う NMDAR 抗体陽性脳炎とほぼ同一であることが判明してきた。少数の男性発症例、非腫瘍性の NR1+NR2 陽性脳炎などの病態解明が進められている。抗 VGKC 抗体関連においては、低 Na 血症、脳症型が多いなどの特徴を示し、ニューロミオトニアを呈する Morvan 症候群とオーバーラップする¹²⁾。橋本脳症において、辺縁系脳炎・脳症型がみられる点に注意が必要である。

ヘルペス脳炎と主要な非ヘルペス性辺縁系脳炎・脳症との鑑別を中心に言及した。ヘルペス脳炎の立場からの解説になったことをお許しいただきたい。

文 献

- 1) 能登祐一ほか：MRI で経過を追った非ヘルペス性辺縁系脳炎の 1 例。神経内科 68 : 379, 2008
- 2) 庄司紘史：ヘルペス脳炎とその周辺。永井書店、大阪、p59-61, 2009
- 3) 自己免疫性辺縁系脳炎：病態研究の進歩。Clin Neurosci 26 : 497, 2008
- 4) Asaoka K et al : Non-herpetic acute limbic encephalitis. Intern Med 43 : 42, 2004
- 5) Ichiyama T et al : Cerebrospinal fluid levels of cytoki-

- nes in non-herpetic acute limbic encephalitis. Cytokine 44 : 149, 2008
- 6) 根本英明ほか：自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎 (AMED-ARLE). Neuroinfection 10 : 44, 2005
 - 7) 高橋幸利ほか：急性辺縁系脳炎におけるグルタミン受容体自己免疫の病態. Clin Neurosci 26 : 508, 2008
 - 8) Mochizuki et al : Acute limbic encephalitis : a new entity? Neurosci Lett 394 : 5, 2006
 - 9) Dalmau J et al : Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. Ann Neurol 61 : 25, 2007
 - 10) 飯塚高浩：抗 NMDAR 抗体陽性辺縁系脳炎の病態. Clin Neurosci 26 : 516, 2008
 - 11) 亀井 聡：若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎. 神経進歩 48 : 827, 2004
 - 12) 渡邊 修ほか：抗 VGKC 抗体と非ヘルペス性辺縁系脳炎. 医のあゆみ 223 : 281, 2007

寄稿規定

- B5 判 400 字詰原稿用紙を使用する。
- 症例報告 10 枚。
- 執筆者名は 5 名までとする。
- 図・表および写真 1 枚につき原稿用紙 1 枚分に数えて規定枚数に含める。
- 引用文献は主要文献のみ 10 以内とし，規定枚数に含める。
- 原稿は正副 2 通お送り下さい。副原稿はオリジナル原稿のコピーで結構です(写真もコピーで可)。
- 採否は編集委員の査読により決定いたします。
- なお，お送りいただいた原稿は原則返却いたしません。

表紙体裁

表題* 執筆者名**

脚注：英文タイトル，発表学会名，ローマ字綴り執筆者名，役職名，所属(病院の場合は郵便番号，住所を入れる)

本文

1. ペン書き，口語体，常用漢字，新かなづかいを基準とし，ワープロ原稿の場合は 20×20 の字詰とする。データもお送り下さい(テキスト保存)。
2. 外国語はできるかぎり邦訳し，邦訳しえない外国語，外国人名のみ外国語綴りとする。

図・写真・表

1. X 線フィルム，スライドは紙焼きし，大きさは手札以上とする。
2. 写真中に必要な文字，矢印などはトレーシングペーパーの上に記入する。
3. カラー写真は原則として受け付けません。
4. 図・表のネームは必ず和文とする。

文献

1. 記載順序は出抛順とし，1), 2), 3) 式に従う。
2. 筆者が 3 名以上の場合は筆頭者以外を「ほか」「et al」とする。
3. 外国人名は原語綴りとする。
4. 雑誌は著者名，論文題名，雑誌名，巻数，頁数，年号(西暦)の順で記載する。欧文雑誌名の省略は原則として『Index Medicus』による。
5. 書籍は和書，洋書ともに著者名，題名，書名，版数，編集者名，発行所名，発行地名，巻数，頁数，発行年号(西暦)の順で記載する。

掲載

- 二重投稿は堅く禁じます。
- 筆頭執筆者に本誌 1 部および別刷 30 部を贈呈。
- 本誌に掲載される著作物の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権(送信可能化権を含む)は，株式会社南江堂が保有いたします。

原稿送付先

〒113-8410 東京都文京区本郷三丁目 42 番 6 号
(株)南江堂『内科』編集室