頻度が低下した。本例は自己免疫性てんかんautoimmune epilepsy(AIE)という概念に与するものであり、抗GluRε2抗体陽性辺縁系脳炎の後遺症に新たな病型を加えた。今後は慢性期の新たな治療法の開発と自己抗体持続の機序が明らかにされなければならない。(湯浅)。

26. 症例研究-2

抗NMDAR脳炎において卵巣奇形腫以外の腫瘍の合併はまれであり、子宮癌肉腫による抗NMDAR脳炎は本報告が初である。本例のような悪性腫瘍に伴う抗NMDAR脳炎は、通常の良性腫瘍である卵巣奇形腫によるものと異なり、腫瘍そのものの進展が予後を規定するため、NMDAR脳炎の早期診断と関連する腫瘍の発見が重要である（亀井）。

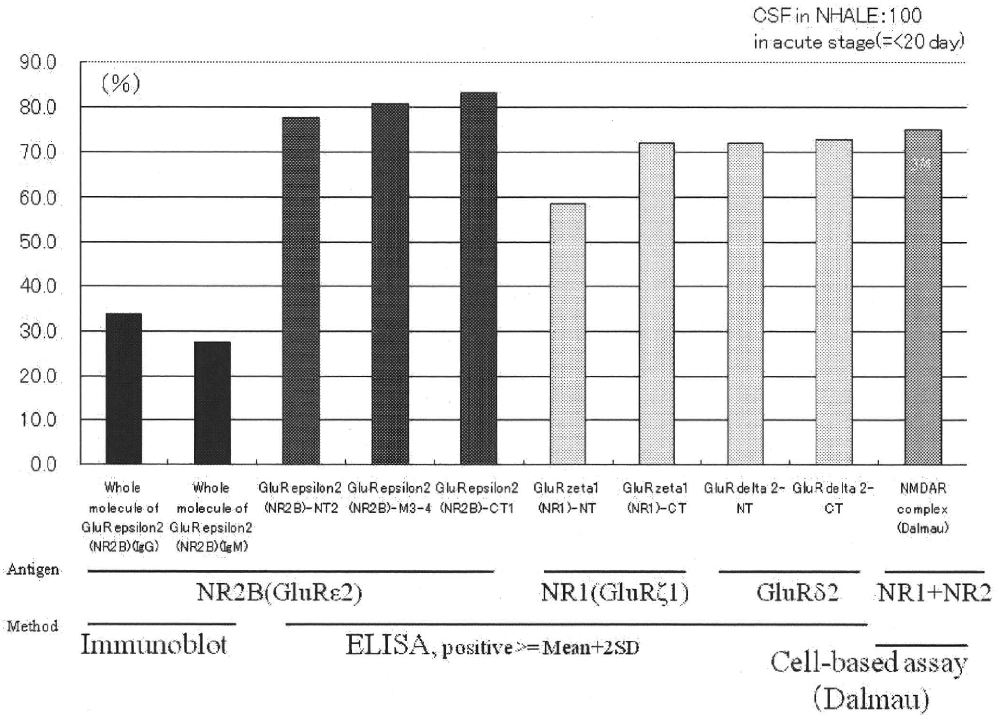


図5. NHALE100例の急性期髄液検体抗GluR抗体の陽性率

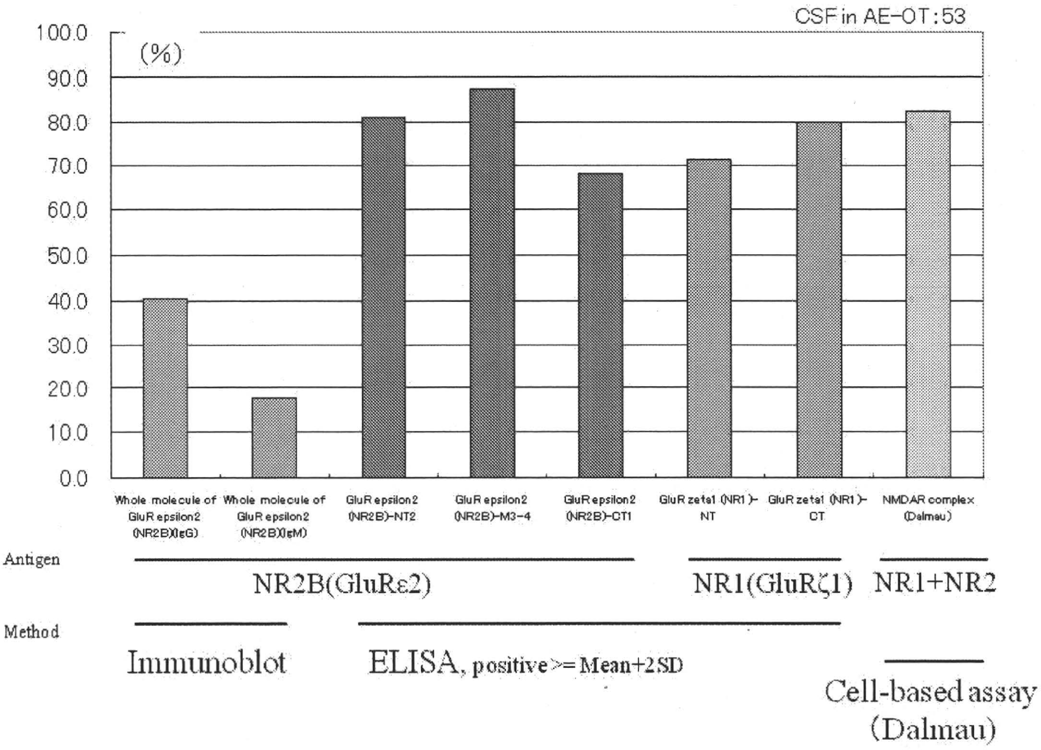


図6. 卵巣奇形腫合併急性脳炎53例 の急性期髄液検体抗GluR抗体の陽性率

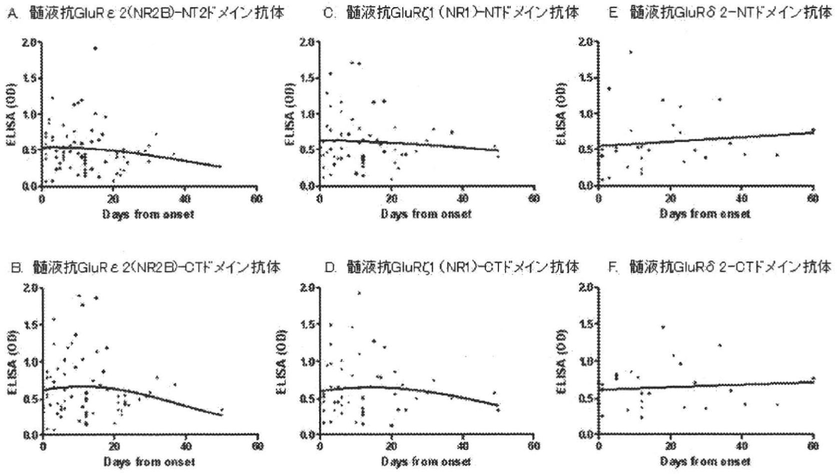


図7. NHALE症例の髄液抗GluRε2、GluRζ1、 GluRδ2抗体の経過変動

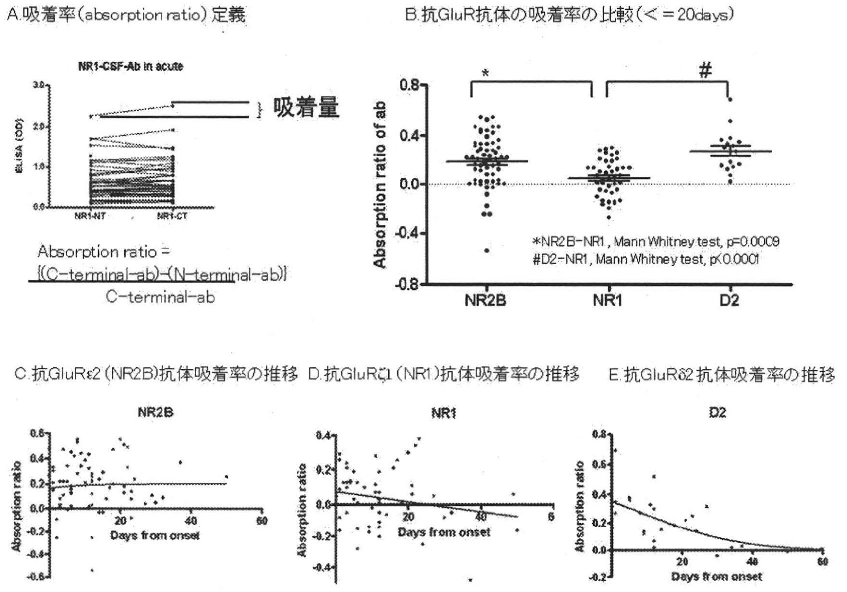


図8. GluR サブユニット内のN末ドメインを抗原とする抗体のGluRへの吸着

A：N末ドメインを抗原とする抗体のGluR分子N末への吸着率の定義を示す。B：NHAKE症例の発病20日以内の髄液中抗体の抗GluR抗体の吸着率を示す。NR2B＝GluRε2（GluN2）、NR1＝GluRζ1（GluN1）、D2=GluRδ2（GluD2）。C-E：抗GluRε2（NR2B、GluN2）抗体、抗GluRζ1（NR1, GluN1）抗体、抗GluRδ2（GluD2）抗体の吸着率の経過変動を示す。横軸は脳炎発病後の日数を示す。

D. 考察

【NHALEの疫学】

2006年度の我々の後ろ向き研究で、日本の成人（16歳以上）における急性脳炎罹患率は、19.0/100万人年(年間2114例)と推計され、2007年度の小児に関する急性脳炎・脳症の疫学研究では22か月間に1085症例報告され、罹患率は～56.4 /100万人年と推定した。後方視的研究ではあるが成人・小児合計すると、急性脳炎・脳症は日本では年間3100人が罹患しているものと推定され、高頻度の後遺症発症を考えるとその対策はきわめて重要である。病態別に見ると、成人では、単純ヘルペス性20.4%、傍感染性24.8%、傍腫瘍性8.2%、膠原病性4.1%、ウィルス性（単純ヘルペス以外）2.0%、その他・分類不能40.8%であった（2006年度研究）。小児ではインフルエンザ(25%)、HHV-6,7(11%)、ロタウイルス(4%)、マイコプラズマ(3%)、ムンプス（3%）の順で、原因不明が27.6%を占めた。成人ではウィルス直接侵襲が証明できる症例は22.4%と少なく、傍感染性の病態が重要と思われ、小児においてもウィルス直接侵襲が証明できないインフルエンザ脳症、75%の症例では髄液中ウィルスが証明できないHHV6脳炎・脳症などが多かった。

正確な罹患率を把握するには前向き調査が必要であり、我々は鳥取県内の急性期診療を行っている基幹病院神経内科を中心に前向き調査を2007年1月から2010年8月に行った。単純ヘルペス性辺縁系脳炎例の発症年齢は61.3歳(23～86歳）でその罹患率は3.2/100万人年であった。一方、傍感染性脳炎・脳症例の発症年齢は27.8歳（16～34歳）で、2.2/100万人年であった。前向き調査の結果よりわが国における傍感染性脳炎・脳症例の年間発生数は約230人と推計された。前向き調査における傍感染性辺縁系脳炎・脳症が2.2/100万人年であり、2001年～2005年の後ろ向き調査の罹患率のおよそ半数であった。特に前向き調査期間では女性の罹患者が少なかった。この原因については不明であるが、傍感染性辺縁系脳炎・脳症については、流行性があるのかもしれない。今後は対象人口を広げた検討あるいは調査期間を延長させた

検討が必要と思われた（中島、森島）。

【自己免疫介在性脳炎･脳症の診断スキームの作成】

2010年度は「急性辺縁系脳炎等の自己免疫介在性脳炎・脳症」の診断スキームに、①疫学、②血液脳関門、③サイトカイン、④病理、⑤橋本脳症を掲載し、16項目34頁となった(http://www.shizuokamind.org/images/stories/pdf/06-1-2-15.pdf)（参照1）。今後さらに病態等の知見を加えていく予定である。

【NHALEの精神症状の特徴】

精神症状はNHALEの発病時にみられることが多く、精神疾患と誤診されることも多い。今回NHALEの発病初期の精神症状を分析し、滅裂思考24名(55%)、まとまりのない会話24名(55%)、意識レベルの低下・見当識障害18名(41%)、奇異な行動16名(36%)、興奮12名(27%)などが多かったが、NHALEの精神症状と統合失調症などの内因性精神疾患でみられる精神症状との鑑別は非常に難しい。前駆症状の有無、意識障害の進行、てんかん発作や不随意運動などの神経症状の有無などから鑑別するほかない（西田）。

【NHALE急性期画像所見】

2008年度、NHALEのMRI拡散強調画像（DWI）病変の特徴としては、①両側あるいは片側の内側側頭葉に淡いADCの低下を示すDWI高信号病変で、②14例中2例（14.3%）に出現し、頻度は比較的低く、NHALEの診断に必須条件ではないと思われ、③0～1病日と早期に出現することが上げられた。辺縁系のDWI高信号病変はけいれん重積や再発性脳炎であっても見られ、DWI高信号病変のみでNHALEと診断するのは危険である。①著しい高信号で淡くない場合、②ADCの低下がない場合、③SPECTなどで血流増加がある場合には、慎重な判断が必要である。

2010年度の研究で、NHALE症例のDWIの高信号域は脳血流増加を示し、痙攣による変化であり、辺縁系の脳血流低下は神経細胞の機能障害を反映している可能性が考えられた。海馬傍回、島皮質、帯状回などの辺縁系の血流低下は、早期診断に有用な所見である可能性がある。急性脳炎・脳症における画像変化を考える際、けいれんに伴う画像変化との鑑別が必要だが、その一助として髄液中の総タウ蛋白高値は痙攣の影響がCNSで大きいことを示す（熊本）。

【NHALEの予後】

2008年度の研究で、成人期発症の非傍腫瘍性NHALE 86例を対象として後遺症を検討すると、日常生活活動（ADL）障害・精神症状・てんかん発作・知的障害・運動障害が約30%の症例に見られるのに対し、記憶障害は63.2%に見られ、他の障害に比べて記憶障害の頻度が高いことが分かっている。ADL障害、てんかん発作、精神症状、知的障害、運動障害の程度は、正常の約80%程度のレベルに障害されているが、記憶は約60%のレベルまで障害されており、後遺症では、記憶障害の頻度ならびに程度が、他の後遺症に比べて高度であることが特徴であった。

Dalmauらが報告したNMDAR脳炎は比較的症状・経過が均質であり予後もよいとされるが、非傍腫瘍性NHALEの予後との比較は報告がない。2010年度NMDA型GluRに対する抗体が陽性であった患者12例について臨床経過・転帰を調べたところ、卵巣奇形腫合併例では人工呼吸器装着に至る重症化例が5例中3例と高率であった。一方、奇形腫非合併例では人工呼吸器管理を必要としたのは7例中2例で高率ではなかった。転帰は合併症による入院中の死亡1例を除き全例社会復帰（内1例はその後事故死）していた。入院期間は卵巣奇形腫合併例で3～11ヶ月、非合併例で3週～3ヶ月と前者が長期化する傾向があった。後遺症としては痙攣を5例に認めた。その他に意欲低下を7例に、健忘を3例に認めた。以上のように卵巣奇形腫非合併例は、合併例に比べて軽症で予後も良好な傾向がみられた（岡本）。

非傍腫瘍性NHALE・卵巣奇形腫関連のNMDAR群3ヵ月の後遺症頻度の比較では、NHALE群で記憶障害の頻度が高く、NMDAR群おいてはADL・知的障害・記憶障害など全般的に障害されていた。有意水準を10%に定めるとき、NHALE、NMDAR両群での後遺症程度の比較において、3ヵ月・1年の差ではNMDAR群で改善が示唆され（p=0.068）、NMDAR 3ヵ月群で重度障害されていた（p=

0.055）。卵巣奇形腫関連のNMDARの1症例では発症後7ヵ月の時点において、自発性・意欲の重度障害が明らかになり、1年後も職業復帰が困難な状況である。神経心理学的検査において前頭葉機能低下が認められた。これらの疾患群において急性期言動異常の頻度の高い点からも人格・性格異常の後遺症に注目する必要がある（庄司）。

2009-10年度の研究では神経細胞を構成する主要な細胞骨格蛋白であるneurofilament（NF）の血清動態を解析し、NHALE群の一部において急性期血清pNF-H値が上昇していたことは神経細胞脱落を示す症例の存在を示唆した。一方で急性期、回復期とも血清pNF-H値の上昇を認めない症例が約6割あったことは、神経細胞の脱落を認めないNHALEも稀ではないことが示唆された（市山）。

予後とこのようなバイオマーカーの関係も今後検討する必要がある。

【NMDA型GluRに対する抗体測定法の比較】

NMDA型GluRに対する抗体の測定法には数種類が報告されている（図2）。腫瘍を合併しない非ヘルペス性急性辺縁系脳炎（NHALE）におけるイムノブロット法（IgG）による髄液中抗GluRε2抗体の陽性率は約30%、ELISAによるGluRε2のN末ドメインに対する抗体の陽性率は77.5%、ELISAによるGluRζ1のN末ドメインに対する抗体の陽性率は56.9%、ELISAによるGluRδ2のN末ドメインに対する抗体の陽性率は70.8%、Dalmau法のcell-based assayの陽性率は75.0%であった（図5）ことから、ELISAによるGluRε2のN末に対する抗体はDalmau法のcell-based assayとほぼ同等の感度を有すると思われる。2009年度に報告した卵巣奇形腫合併例（AE-OT）の急性期髄液での各抗体の検出感度も、全長GluRε2分子を抗原とするGluRε2抗体（イムノブロット法（IgG））は40%とかなり低いが、抗GluRε2-NT2抗体（ELISA）は81.3%、抗GluRζ1-NT抗体は71.4%、抗NMDA受容体複合体抗体（Dalmau法）は82.6%の症例で陽性で、ほぼ同等であった（図6）。Dalmau法による抗NMDA受容体複合体抗体はてんかん症例にも検出され、必ずしも特異度が100%ではないが、かなり脳炎に特異的であるとされている。Dalmau法のcell-based assayは特殊な細胞を構築する必要があり、その細胞のviabilityの影響問題、定量できないという問題がある。ELISA法はNHALE、AE-OTで80%前後の陽性率があり感度は問題なく、どんな施設でも一晩で測定可能であり、便利である（高橋）。

GluRε2N/R-DsRedとGluRζ1N/R-EGFPをHEK293細胞に導入したε2+ζ1の発現安定細胞株を用い、on cell Western法で抗体価の定量的解析測定を行ったところ、髄液では、患者とコントロールで、統計学的有意差を認め有用であったが（p=0.003）、血清検体では、バックグラウンドが高値のものがあり、統計学的に有意差は検出できなかった。よって髄液ではNMDA型GluR細胞外ドメインに対する抗体を定量する道が開けてきている（森）。

このような種々の抗GluR抗体測定法の特徴を生かして、自己免疫介在脳炎の早期診断、特異的診断を構築していきたい（高橋）。

【NHALEにおけるNMDA型GluR抗体の変動からみた病態】

2007年度までの検討で、成人NHALEでは全長GluRε2を抗原とする血清抗GluRε2抗体が急性期-回復期-慢性期に約55%の症例で陽性で、髄液抗GluRε2抗体は急性期に51.8%の症例で陽性で、回復期は41.4%で陽性、慢性期は28.6%の症例で陽性と、徐々に陽性率が低下することが分かっている。また髄液中の抗GluRε2抗体は急性期の初期に陽性となる症例が多いことも明らかにしてきた。これらの事実から感染その他の刺激により血清中に産生された抗GluRε2抗体が、血管透過性の亢進した脳炎急性期に中枢神経系に至り、GluRε2分子の細胞外ドメインと何らかの反応を起こし、脳炎病態形成に何らかの役割を果たしている病態仮説を見出した。

2008年度の研究で、抗GluRε2抗体のエピトープを検討したところ、GluRε2分子のN末・M3-4間・C末をエピトープとする抗体がほぼ等しく血清および髄液中に検出され、GluRε2分子の幅広い領域をエピトープとする抗GluRε2抗体が産生されていた。よって感染ウィルス等に対する抗体が交差免疫でGluRε2分子にも反応するというよりは、GluRε2分子が幅広く断片化して抗原刺激となり、抗体産生が血清中で起こって

いる可能性が強いことが分かった。

幅広いドメインをエピトープとする抗GluRε2抗体が中枢神経系に侵入するが、GluRε2分子に作用できるのは細胞外ドメインをエピトープとする抗GluRε2-NT2抗体、抗GluRε2-M3-4抗体などと思われる。髄液抗GluRε2-NT2抗体は急性期入院日数と正の相関を示し、予後と深く関係しており、NMDA型GluR複合体への作用の中核で、抗GluRε2-M3-4抗体よりも作用が強いものと思われる。

2009年度のカルシウム透過性の低い変異受容体サブユニットGluRε2N/RとGluRζ1N/R-EGFP を用いた免疫染色法による検討およびGluRζ1（NR1）N末に対するELISA法による抗体の検討では、患者の自己抗体はGluRζ1（NR1）を認識するものを含むことがわかった。抗GluRε2（NR2B）抗体のみならず、GluRζ1に対する自己抗体も検出されたことから、NMDA型GluRの複数のサブユニットに対する抗体が病態に関与している可能性が示唆された。これらの複数の抗体がNMDA型GluRを細胞内に取り込ませ、NMDA型GluR機能を抑制し、可逆性の神経症状をもたらしている可能性が大きい。

2010年度、卵巣奇形腫などの腫瘍を同定できないNHALEの100例を対象として、抗GluR抗体の意義、変動を検討した。NHALE髄液における抗GluR抗体の急性期陽性率は、ドメインペプチドを抗原とするELISA法およびDalmauらの確立したcell-based assayでの陽性率が約80％程度であった（図5）。よってNHALEでは約8割の症例で抗NMDA型GluR抗体が関与している可能性があると推定される。

抗GluR抗体の血清・髄液のELISA法での値の発病後の経時的変動を見ると、病勢と比例して変動していると思われるのはNMDA型GluRε2（NR2B）及びGluRζ1（NR1）に対する抗体で、抗GluRδ2抗体は有意な変動を示さなかった（図7）。NHALEではGluRのうちでもNMDA型GluRに対する抗体の関与が推定される。抗NMDA型GluR抗体に血清・髄液に比例した変動がみられ、血清は10μl髄液が100μlでのELISA測定であることを考えると、血清中の抗NMDA型GluR抗体が血液脳関門の破綻に伴って髄液中に侵入している病態が推定される。

血清中では等量存在すると思われる抗NMDA型GluR抗体のN末をエピトープとする抗体とC末をエピトープとする抗体のBBB透過率が同じであるとすると、髄液中ではN末をエピトープとする抗体がGluRのN末に吸着するため、吸着できないC末に対する抗体より低値となる。その差から吸着率を推定すると主に吸着するのは抗GluRε2（NR2B）抗体で、その吸着は抗体濃度に比例して回復期まで持続することが推定される（図8）。抗GluRζ1（NR1）抗体は初期に吸着が起こるが、20日以降は吸着が少なくなる。NMDA型GluR機能が抑制されるとシナプスでNR2BがNR2Aより多く産生されるため、吸着が持続する可能性がある（高橋）。

【抗NMDA型GluR抗体の基礎的意義】

2009年度の研究で、辺縁系脳炎患者血清中の自己抗体は37℃でNMDA型GluR（GluRζ1+GluRε2）をinternalization（細胞内取りこみ）させるが、4℃では細胞内取りこみが起こらないことを明らかにした。2010年度の研究では、自己抗体は37℃でNMDA型GluR（GluRζ1単独発現）をinternalization（細胞内取りこみ）させることも見出した。自己抗体によるinternalizationは、NMDAR の機能低下を引き起こし、脳炎における意識障害や行動異常等の精神症状に関連しているかもしれない。また、4℃では細胞内取りこみが起こらないことから、抗体による細胞内取り込み作用が抑制されることが分かり、低体温療法の作用機序を示唆している可能性がある（森）。

2010年度の抗GluRε2抗体陽性NHALE患者髄液による培養ラット胎児神経細胞の10DIVでのアポトーシスへの影響の検討では、髄液全体ではアポトーシスの増加が、髄液IgG分画ではアポトーシスの抑制がみられた。このことからNHALE患者髄液IgGはアポトーシスを抑制し、脳を守る作用があるが、髄液中のIgG以外の成分はアポトーシスを促進し、興奮毒性などをもたらしている可能性が明らかとなった。

抗GluRε2抗体・抗GluRζ1抗体などがNMDA型GluR複合体細胞外ドメインに吸着し、複合体がクラスリンなどの作用で細胞表面から内在化すると、グルタミン酸やIL-1βなどのNMDA型GluR複合体に対する作用が遮断され、NMDA型GluR拮抗作用が現れ、精神症状などが生じるが、

一方で興奮毒性が抑制されるため、アポトーシスが抑制され、予後が比較的良くなるものと推測している（図9）。

一方、SLE患者の血清抗ds-DNA抗体（IgG分画）は、GluRε2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に分子相同性があり、中枢神経系でNMDA型GluR（NR2A/2B）と交叉反応し、マウス海馬にアポトーシスを起こすこと、SLE患者髄液がマウス海馬にアポトーシスを起こすことが動物実験で示されている。この研究では患者血清IgGをDWEYSVWLSN peptide-conjugated sepharose columnで精製したものを用いており、種々の抗体やIgGサブクラスが含まれている可能性があり、患者髄液はIgG分画を用いておらず、抗体以外の髄液成分の作用を否定できない。

今後さらに症例数を増やしてNHALE患者髄液、およびその成分である抗GluR抗体の作用を明らかにしたい（高橋）。

2010年度、マウス脳スライスを用いて、抗NMDA受容体抗体陽性髄液の海馬ニューロンの長期増強誘導（LTP）への影響を検討し、NMDA受容体特異的なシナプス伝達の阻害が生じることを明らかにした。これまで、抗NMDA受容体抗体陽性髄液検体を添加することにより海馬ニューロンのシナプスの数が減少すること、抗体陽性髄液を除去することでこれらのブロックが改善すること、神経細胞でのパッチクランプを用いたNMDA受容体特異的膜電位変化の抑制が患者IgGで見られることが証明されており、本抗体が機能的にもNMDA受容体に影響を及ぼすことは明らかである。今回見出されたNMDA受容体抗体を含む患者髄液のLTPへの影響が、NMDA受容体抗体関連脳炎での記銘力障害・意識障害・けいれんなどに関与していると考えられた（田中）。

【非傍腫瘍性NHALEと血液脳関門】

MMP-9は脳血管基底膜の主要構成成分であるコラーゲンIVを分解する。一方、TIMP-1はMMP-9活性を阻害する。従ってBBBに対し、MMP-9は攻撃因子、TIMP-1は防御因子である。

2008年度の研究で、非傍腫瘍性NHALE急性期での血清MMP-9、MMP-9/TIMP-1比高値および血清TIMP-1低値は、血液脳関門機能の低下を示唆した。回復期でも血清MMP-9、MMP-9/TIMP-1比高値および血清TIMP-1低値であり、血液脳関門機能の低下は長期間持続することが示唆された（市山）。

2009年度の検討では、血清MMP-9と髄液/血清アルブミン比は相関し、MMP-9が高値であると、BBBのアルブミン透過性が高まり、BBB破綻が強いことが明らかとなった。

血清中で産生され髄液中に移行するGluRε2分子の各ドメインに対する抗体の髄液/血清の比（R-NT2、R-M3-4、R-CT）を指標として、BBB破綻の推移を検討したところ、R-M3-4、R-CTは脳炎発病4-5日後に最大となり、その後低下する経過を示し、BBB破綻が脳炎発病4-5日後にピークを迎え、その後回復していく経過が明らかとなった。また、R-NT2が大きいほどは記憶・運動スコアが低く、急性期入院日数が長くなる関連が見られ、BBB破綻の程度が予後規定していることが推定できた（高橋）。

2009-10年度の研究では神経細胞を構成する主要な細胞骨格蛋白であるneurofilament（NF）の血清動態を解析し、TIMP-1値とpNF-H値に有意な相関がみられたことは、神経細胞損傷が強まれば、TIMP-1の産生が亢進し、BBB機能を保護しようとする反応が促進することが示唆された（市山）。

脳炎発病から5日以内のBBB保護が、予後を改善できる可能性があり、MMP-9などのBBB障害因子に対する対策、あるいはMMMP-9産生メカニズムの解明に基づく新たな治療法の確立が望まれる（高橋）。

【卵巣奇形腫合併急性脳炎（AE-OT）と抗NMDA型GluR抗体】

AE-OTの抗GluRε2-NT2・CT抗体、抗GluRζ1-NT・CT抗体は対照に比べて有意に高値で、髄液抗NMDA型GluR複合体抗体（Dalmau法）陽性の17例中16例が、抗GluRε2-NT2抗体・抗GluRζ1-NT抗体ともに陽性であり、NR2B、NR1両者に対する抗体を含んでいた（図6）。抗GluRε2抗体、抗GluRζ1抗体ともN末、C末ほぼ均等に抗体ができており、腫瘍のない非ヘルペス性辺縁系脳炎（NHALE）と同じく、感染病原体に対する抗体がGluRに交叉反応しているとい

うより、卵巣奇形腫内の複数のNMDA型GluRサブユニット分子が抗原となり、NMDA型GluR各サブユニットのN末からC末まで幅広いドメインに対する抗体が産生されているものと推定した。AE-OTではGluRε2、GluRζ1の細胞外ドメインのみならず、複数のNMDA型GluRサブユニットや他の神経分子をエピトープとする抗体が存在する可能性がある。

血清は10倍希釈、髄液は無希釈でELISAを行っているが、ほぼおなじOD値となることから、血清中の抗体価の方が高いものと思われた。以上より、NMDA型GluRのGluRε2(NR2B)及びGluRζ1（NR1）サブユニットに対する抗体は脳炎に伴って末梢血中で産生され、髄液に移行したものと推定した。

【サイトカイン】

2005-2007年度研究では、傍感染性のNHALEの髄液では、炎症性サイトカインであるIL-6と抗炎症性サイトカインであるIL-10が上昇し、炎症の存在が示唆されるが、単純ヘルペス脳炎（HSE）で上昇するIFN-γが正常であり、炎症の原因はウィルスが主役ではないことが分かった。一方、HHV-6脳炎・脳症でも、HHV-6 DNAの検出頻度・量は少なく、髄液IL-8、IL-6が高値を示し、局所での炎症性サイトカインが病態に重要な役割を演じていることが推測された。よってウィルス感染が契機となるNHALEであっても中枢神経系ではウィルスよりサイトカインなどが病態の主役を務めている可能性があるものと思われる。今後さらに症例数を増やし、予後との関連も含めて検討したい。

【中枢神経病理】

2006年度研究において、非傍腫瘍性急性辺縁系脳炎（NHALE）では、神経細胞は減少していなくて、マクロファージ/単球の増生がみられることが分かっている。2008年度の検討でも、海馬領域におけるCD68陽性マクロファージの増加は8例全例で著明で、浸潤しているリンパ球ではB細胞よりT細胞が多かった。海馬CA1の実質内に浸潤しているリンパ球ではCD8陽性T細胞が比較的多くみられ、悪性腫瘍を伴わない辺縁系脳炎でもCD8陽性T細胞は病変形成に関与している可能性があると考えられた。よって、マクロファージ/単球のみならず、末梢から由来した細胞障害性T細胞もNHALEの病態に関与している可能性がある。今後さらに症例を増やし検討していく予定である。

【卵巣奇形腫の免疫病理解析】

卵巣奇形腫を伴う傍腫瘍性辺縁系脳炎症例12例の血清・髄液中に、NMDAR1+NMDAR2B (NR2A)のNMDA型GluR複合体とは反応するが、NMDAR1あるいはNMDAR2B単独分子とは反応しない抗体が存在することが2007年に報告され、卵巣奇形腫を伴うNHALE(NHALE-OT)が注目されている。

2008年度研究で、成熟卵巣奇形腫の中の脳組織内にはリンパ球の浸潤がみられ、脳組織がリンパ球のターゲットとなった免疫病態があることを、1例ではあるが示唆した。

2009年度、卵巣奇形腫の免疫組織学的検討を行ったところ、奇形腫へのリンパ球やマクロファージなど免疫担当細胞の浸潤を認めたが、脳炎症例、非脳炎症例の比較では明らかな差異は認めなかった。Dalmauらのグループは Bリンパ球の浸潤が脳炎症例で顕著である旨の報告を行っているが、我々の経験例では脳炎症例と非脳炎症例とでは明らかな差は認められなかった（岡本）。

2010年度研究で、NMDA型GluR受容体Subunit（NR１、NR2B）の卵巣奇形腫における発現は脳炎群に限らずcontrol群においても認められ、その分布は必ずしも神経組織に限局しておらず、両群に差異はみとめなかった。しかし、卵巣奇形腫の神経組織へのリンパ球浸潤は、脳炎群で著明であり、Bリンパ球が主体であった。特に、脳炎群の重症例2例で、Bリンパ球の集簇が主体とした胚中心様リンパ球浸潤を認め、卵巣奇形腫内での自己抗体産生の可能性が考えられた（田畑）。

NHALE-OTのNMDA型GluRに対する抗体ができるメカニズムを検討するため、今後の症例の蓄積が必要と考えられた。

【非傍腫瘍性NHALEとウィルス】

2009年度、非傍腫瘍性NHALE61例の髄液検体中、1検体で1184コピー/mlのEBV DNAが検出されたが、VZV、HHV-6、HHV-7、CMV DNA陽性検体はなかった。2010年度は10検体中VZV、HHV-6、

HHV-7、CMV 、HHV-8 DNA陽性検体はなかったが、昨年度同様1例で12500コピー/mlのEBV DNAが検出された。多くのNHALEではウィルスの中枢神経系への到達はなく、脳炎というよりは脳症としての概念が当てはまる症例が多いものと思われる（吉川）。

【抗VGKC抗体陽性辺縁系脳炎(LE-VGKC)】

抗VGKC抗体陽性の非ヘルペス性辺縁系脳炎はVincentらによって提唱されたものである。我々の日本での調査で、非ヘルペス性辺縁系脳炎・脳症の約20%を占め、発病は34-82歳（平均54.8±12.2歳）で、亜急性の記憶障害・見当識障害、胸腺腫合併などを特徴とすることが分かっている。

傍腫瘍群において、半数例で初発症状として四肢のじんじん感を呈しているのは興味深い。抗VGKC抗体以外の自己抗体の存在も含めて検討する必要がある。いずれにしても病初期に腫瘍を検出できない場合でも、再発・再燃症例や四肢のじんじん感を呈する症例、あるいは、ステロイドなどの免疫療法に抵抗する治療経過を呈する場合は、改めて、積極的に腫瘍の検索を行う必要があると考えられる。

LE-VGKCの剖検例では、海馬CA4で、マクロファージの増加、反応性アストロサイトの増加およびリンパ球浸潤が認められた。リンパ球のプロファイルはCD20陽性のB細胞が目立った（Neurology 2009）。今後、病理像についても両群間の異同を検討する必要がある。

抗VGKC抗体の作用は、従来、二価のIgGが二つのVGKCをcouplingし、degradationを生じることで、膜上のVGKCの総数を減じることによってK^+電流の抑制が起こると考えられていたが、2010年、VGKC複合体の構成分子であるLeucine-rich glioma-inactivated 1 (LGI1) に対する抗体がLE-VGKCの責任抗体であることが報告され、抗VGKC複合体抗体関連辺縁系脳炎と称されるようになった。一方、Isaacs症候群の一部と、Morvan症候群では、抗VGKC抗体が認識する抗原が、末梢神経系におけるVGKC複合体の構成分子であるcontactin-associate protein (CASR) 2であることが分かってきた。本邦VGKC-LEでは、およそ6割が抗LGI-1抗体を有していた。今後、ADAM22などの他のVGKC複合体の構成分子の検討も加えていく必要がある（渡邊）。

【橋本脳症の臨床的特徴】

橋本脳症とは甲状腺自己免疫疾患に関連した脳症で、甲状腺機能が正常あるいは補正しているにも関わらず精神神経症状を来たすことが特徴である。臨床的には、脳梗塞のように巣症状を伴う急性脳症型(72%)、緩徐進行の認知機能障害亜急性・慢性精神病(10%)、小脳失調型・CJD様・不随意運動特殊型(12%)がある。

抗NAE抗体陽性の橋本脳症では平均発病年齢は53歳(23-83歳)で、抗甲状腺抗体を有し、意識障害や脳波異常が高率で、頭部MRIの異常頻度が低いという特徴がみられた。

小脳失調型は慢性の失調症状を呈し、甲状腺機能や髄液所見が正常で、脊髄小脳変性症類似症例において、特に眼振を欠き、脳波の徐波化を伴い、頭部MRIで小脳の萎縮が乏しい場合は、治療可能な橋本脳症の可能性も念頭に置く必要があると考えられた。

【抗NAE抗体の作用機序】

抗NAE抗体陽性の小脳失調型橋本脳症血清を添加したプロテオーム解析で、エネルギー代謝やロイシン代謝に関与する酵素蛋白の一つであるmethylcrotonoyl CoA carboxylaseの発現に有意な減少が認められた。脳内の細胞の機能異常を来たす可能性が示唆された。しかし、1例のみの検討であり、症例数を増やした検討や代謝産物の変化を確認する必要がある(米田)。

【新たな脳炎関連自己抗原・抗体の検索】

二次元免疫ブロットと質量分析の手法を用いNHALE患者の急性期髄液中より抗Pyridoxal kinase (PDXK) 抗体と抗Lamin A (LMNA) 抗体を検出した。

髄液中抗LMNA抗体は、45歳女性NHLE患者において急性期の髄液中で陽性となり、その慢性期の髄液では検出されなかったことから、同患者の病態と何らかの関連性がある可能性が示唆された。しかし疾患特異性は見出せなかった。抗LMNA抗体の特異性の確立には今後もさらに多数のNHLEを含む神経疾患患者の髄液を用いた検討が必要と考えられた。

一方、PDXKはビタミンB6からGlutamic acid decarbosylase (GAD)の活性に関与するPyridoxal 5'-phosphate (PLP)への変換を触媒することによりGABAの生成に関与することが知られている (Choi et al. 1999)。今回抗PDXK抗体が陽性となった3例のNHLE患者がいずれも痙攣重積を呈したことから、抗PDXK抗体がNHLEの病態、とりわけ痙攣重積と関与している可能性も推測された。

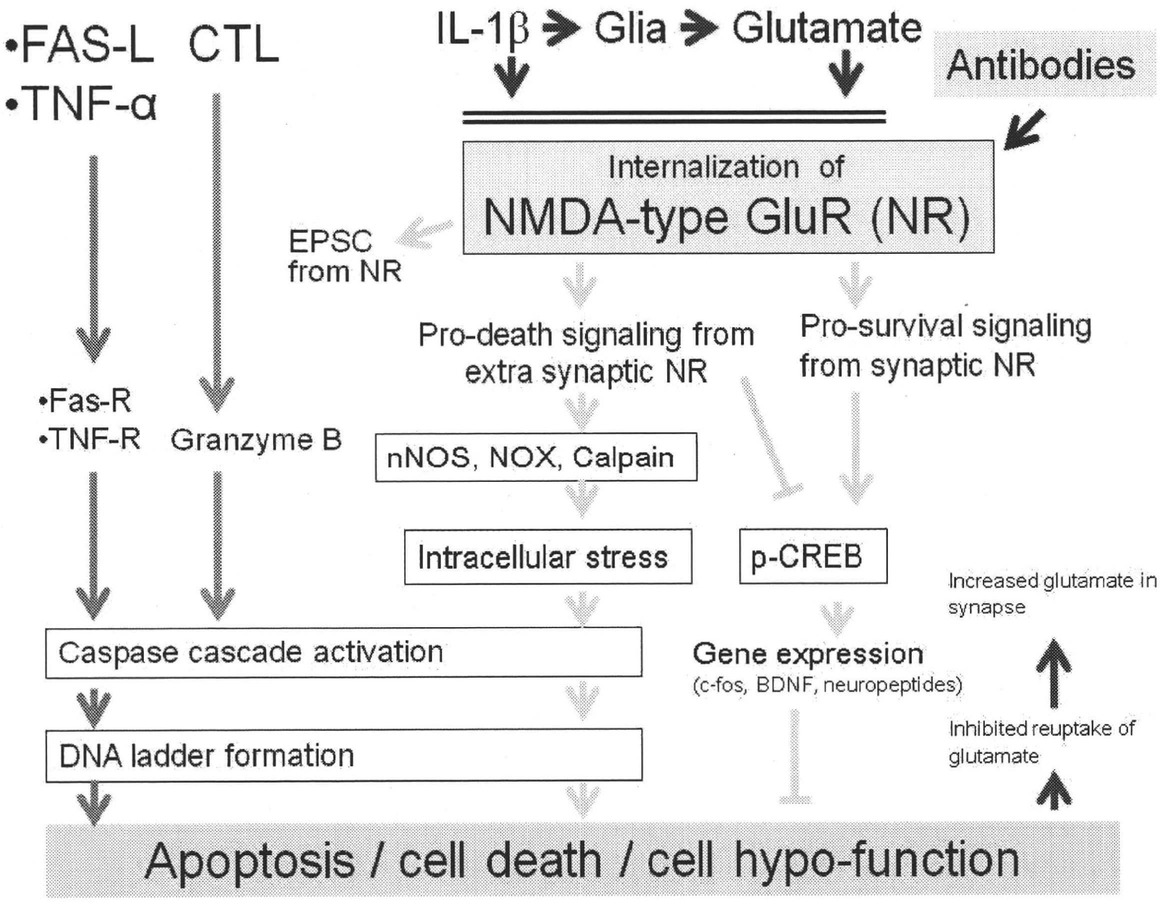


図9. NMDA型GluR複合体の内在化とアポトーシス.

E. 結論

鳥取県内の基幹病院神経内科を中心に前向き調査を2007年1月から2010年8月に行った。非傍腫瘍性MHALE症例を主体とする傍感染性脳炎・脳症例の発病年齢は平均27.8歳（16〜34歳）で、罹患率は2.2/100万人年であった。一方、単純ヘルペス性辺縁系脳炎例の発病年齢は平均61.3歳（23〜86歳）でその罹患率は3.2/100万人年であった。

NHALEの発病時にみられることが多い精神症状は、統合失調症などの内因性精神疾患でみられる精神症状との鑑別は非常に難しく、前駆症状の有無、意識障害の進行、てんかん発作や不随意運動などの神経症状の有無などから鑑別するほかない。

NHALEのMRI拡散強調画像病変の特徴としては、①両側あるいは片側の内側側頭葉に淡いADCの低下を示すDWI高信号病変で、②頻度は比較的低く、NHALEの診断に必須条件ではないと思われ、③0〜1病日と早期に出現することが上げられた。

成人期発症の非傍腫瘍性NHALE 86例を対象として後遺症を検討すると、日常生活活動（ADL）障害・精神症状・てんかん発作・知的障害・運動障害が約30%の症例に見られるのに対し、記憶障害は63.2%に見られ、他の障害に比べて記憶障害の頻度が高いことが分かっている。Dalmauらが報告したNMDAR脳炎は比較的症状・経過が均質であり予後もよいとされるが、卵巣奇形腫合併例は、非合併例に比べて重症で予後も不良な傾向がみられた。非傍腫瘍性NHALEと卵巣奇形腫合併群での発病後3ヵ月での後遺症頻度の比較では、NHALE群で記憶障害の頻度が高く、卵巣奇形腫合併群おいてはADL・知的障害・記憶障害など全般的に障害されていた。神経細胞を構成する主要な細胞骨格蛋白であるneurofilament（NF）の血清pNF-H値が上昇しない症例がNHALEの約6割にあったことは、NHALEでは神経細胞の脱落を認めない予後良好例が稀ではないことと合致する。

非傍腫瘍性NHALE症例では、髄液でのリアルタイムPCR法による検索ではウィルスが同定される症例は極めてまれで、GluRに対する抗体が高頻度に認められる。イムノブロット法による髄液中抗GluRε2抗体の陽性率は約30%と低いが、ELISAによるGluRε2のN末ドメインに対する抗体の陽性率は77.5%、ELISAによるGluRζ1のN末ドメインに対する抗体の陽性率は56.9%、Dalmau法のcell-based assayの陽性率は75.0%であったことから（図5）、ELISAによるGluRε2のN末に対する抗体はDalmau法のcell-based assayとほぼ同等の感度を有すると思われ、診断に有用である。

非傍腫瘍性NHALE症例では、NMDA型GluRのGluRε2（NR2B）、GluRζ1（NR1）に対する抗体は病勢に反応して変動していたが、髄液抗GluRδ2抗体は変動がとぼしく、病態とは関連が乏しいと考えられた。

非傍腫瘍性NHALE症例および卵巣奇形腫を伴う急性脳炎(AE-OT）症例では、血清および髄液中抗GluRε2抗体がGluRε2分子のN末・M3-4間・C末をエピトープとする抗体をほぼ等しく含んでおり、GluRε2分子の幅広い領域をエピトープとする抗GluRε2抗体が産生されていた。よって、感染ウィルスに対する抗体のGluRに対する交叉反応ではなく、ウィルス以外からのGluR抗原提示が存在するものと思われる。

NHALEならびにAE-OT患者血清中の抗NMDA型GluR抗体は温度依存性にNMDA型GluR（NR1+NR2B、NR1単独）を内在化（細胞内取りこみ）させ、NMDA型GluR拮抗作用を示し、急性期の意識障害や行動異常等の精神症状に関連していると推定される。

抗GluRε2抗体陽性NHALE患者髄液による培養ラット胎児神経細胞の10DIVでのアポトーシスへの影響の検討では、髄液全体ではアポトーシスの増加が、髄液IgG分画ではアポトーシスの抑制がみられた。このことからNHALE患者髄液IgGはNMDA型GluRを内在化し、興奮毒性を抑制し、アポトーシスを防ぎ、脳を守る作用があるが、髄液中のIgG以外の成分はアポトーシスを促進し、興奮毒性などをもたらしている可能性が明らかとなった。

マウス脳スライスを用いて、抗NMDA受容体抗体陽性髄液の海馬ニューロンの長期増強誘導（LTP）への影響を検討し、NMDA受容体特異的なシナプス伝達の阻害が生じることを明らかにした。今回見出されたNMDA受容体抗体を含む患者

髄液のLTPへの影響が、NMDA受容体抗体関連脳炎での記銘力障害・意識障害・けいれんなどに関与していると考えられた。

病理学的には、NHALEの海馬にはマクロファージ/単球の増生に加えて海馬CA1の実質内にCD8陽性T細胞が比較的多くみられことが分かった。よって、非傍腫瘍性NHALEには自己免疫介在性脳症の病態を呈するものが多いと言える。

非傍腫瘍性NHALE急性期での血清MMP-9、MMP-9/TIMP-1比高値および血清TIMP-1低値は、血液脳関門機能の低下を示唆した。回復期でも血清MMP-9、MMP-9/TIMP-1比高値および血清TIMP-1低値であり、血液脳関門機能の低下は長期間持続することが示唆され、BBB破綻が脳炎発病4-5日後にピークを迎え、その後回復していく経過が明らかとなった。神経細胞損傷が強まれば、TIMP-1の産生が亢進し、BBB機能を保護しようとする反応が促進することが示唆された。脳炎発病から5日以内のBBB保護が、予後を改善できる可能性があり、MMP-9などのBBB障害因子に対する対策、あるいはMMMP-9産生メカニズムの解明に基づく新たな治療法の確立が望まれる。

これまでに分かった知見の一部は「急性辺縁系脳炎等の自己免疫介在性脳炎・脳症」の診断スキーム
(http://www.shizuokamind.org/images/stories/pdf/06-1-2-15.pdf)(参照1)に盛り込んだ。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
   なし

2. 実用新案登録
   なし

3. その他
   なし

〈参照１〉

厚生労働科学研究費補助金障害者対策総合研究事業

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
（H20-こころ-一般-021）（2008-2010）

「急性辺縁系脳炎等の自己免疫介在性脳炎・脳症」の診断スキーム -20101017-

1. はじめに

我々の急性脳炎とグルタミン酸受容体自己免疫病態に関する研究班（H17-こころ-一般-017）（H20-こころ-一般-021）（以下、当研究班）では、急性に脳炎症状を呈する急性脳炎・脳症を病態から分類すると、①ウィルス直接侵襲（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・分類不能があると考えている。当研究班の調査によると、日本の成人の急性脳炎・脳症罹患率は、19.0/100万人年（年間2114例）と推計され、単純ヘルペス性20.4%，傍感染性24.8%，傍腫瘍性8.2%，膠原病性4.1%，ウィルス性（単純ヘルペス以外）2.0%で，その他・分類不能40.8%であった。よって、成人では約35%（②+③+④）が自己免疫介在脳炎・脳症の可能性を有する。

2. 目的

ウィルス直接侵襲による1次性脳炎（①）以外の症例の、正確な病態の解明、鑑別診断法の確立、病態に基づいた治療法の開発が、急性脳炎・脳症の予後向上のために不可欠である。

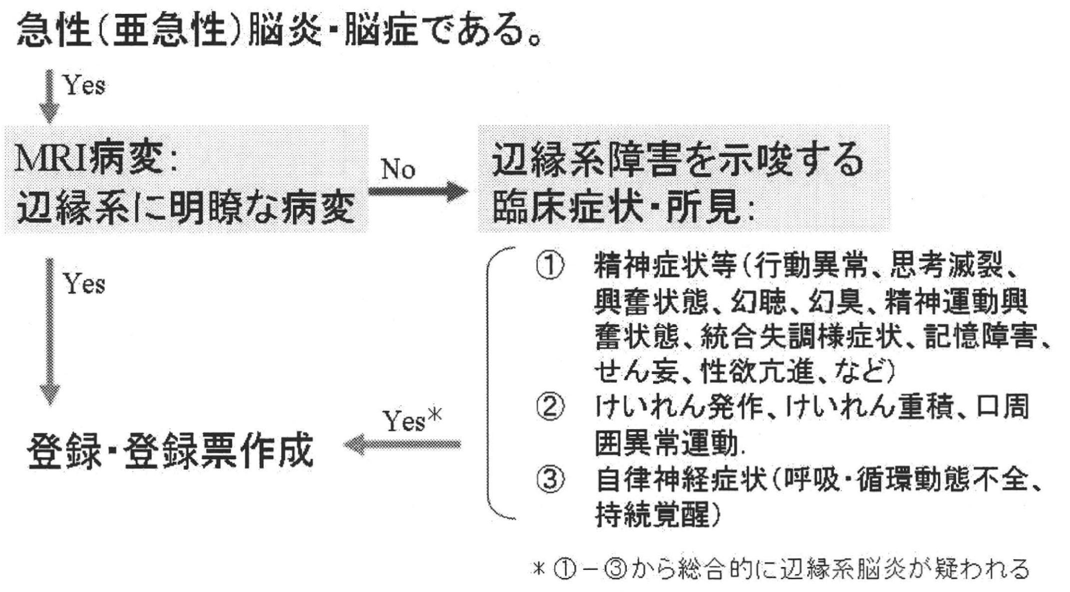
当研究班では、2006年8月より多施設共同研究を開始し、傍感染性脳炎・脳症（②）、傍腫瘍性脳炎・脳症（③）、全身性膠原病合併脳炎・脳症（④）、その他・分類不能（⑤）に分類した脳炎の病態の中で、自己免疫関連因子（自己抗体・サイトカイン・T細胞など）・血液脳関門（BBB）機能関連因子・血管透過性関連因子などが何らかの役割を担っているのではないかと推測し、検討している。

この診断スキームでは、自己免疫介在性脳炎・脳症の正確な診断法、より良い治療法を早期に確立するために、現時点で必要かつ可能と思われる検査およびその所見についてまとめた。

3. 急性辺縁系脳炎症例等の登録基準概要

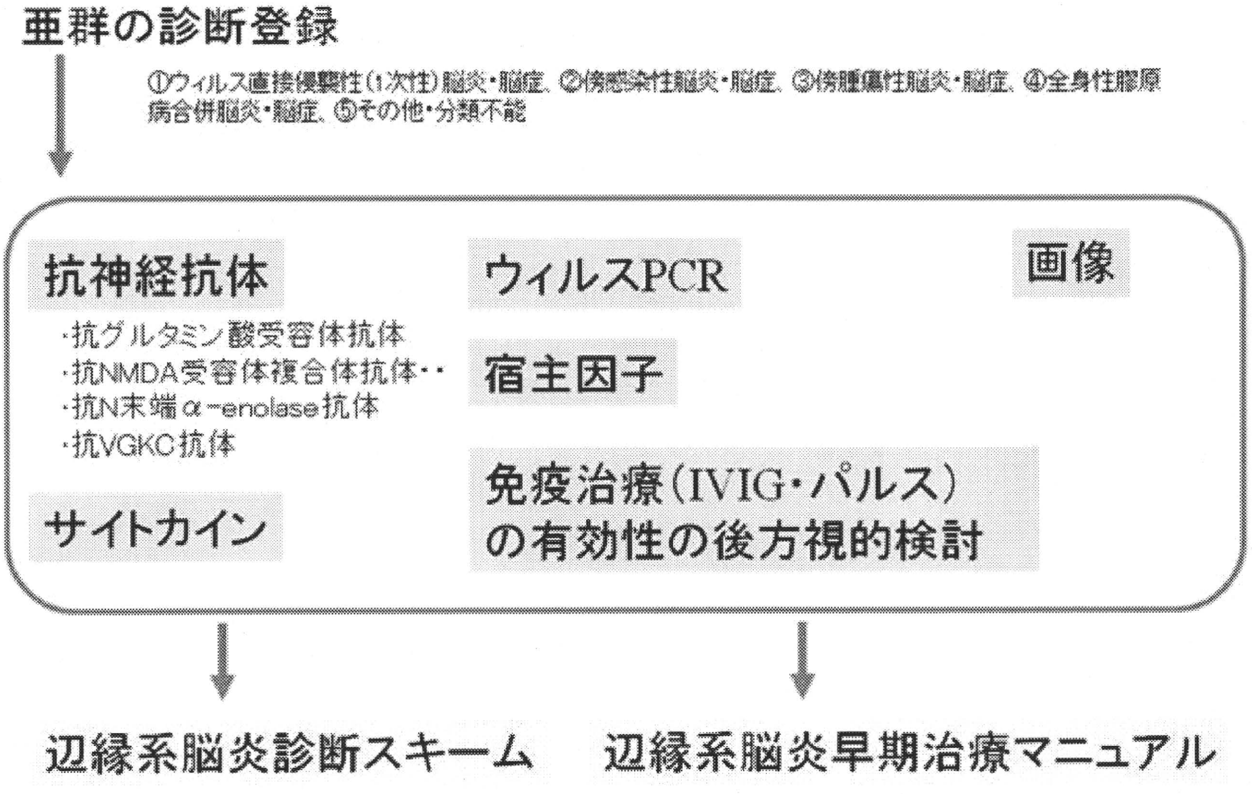
登録の対象は原則として16歳以上の内科領域患者とする。班員、研究協力者、およびその関連施設の症例を、以下に示す基準で登録する（亜急性の症例を含む）。

病態分類の、①ウィルス直接侵襲（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・分類不能については、各診断登録基準を参考に分類する。（資料1-4）



この基準に該当し、登録可能な症例では、亜群の診断を臨床的に行い、当研究班に連絡をする。連絡先は主任研究者（資料 5）のメールアドレス（takahashi-ped@umin.ac.jp）とする。当研究班の多施設共同研究の説明同意書を入手し、同意が得られた症例について、記載に従い必要な検体を臨床情報とともに送付する。

4. 自己免疫関係の検査



当研究班で可能な検査：

- 血清・髄液中の抗 GluRε2 抗体・抗 GluRδ2 抗体（保険適応）を全例で測定する。
- 明らかな辺縁系脳炎症例では、抗 VGKC 抗体、抗 NMDA 受容体複合体抗体(Dalmau 抗体)、抗 NAE 抗体など種々の自己抗体も、当研究班で必要と判断された症例で測定する。
- サイトカイン測定、ウィルスゲノム因子解析、宿主因子の検討、血液脳関門などに関する

分子病態研究も、当研究班で必要と判断された症例で行う。

5. これまでの集積症例研究からの知見

A) 急性脳炎・脳症の疫学(資料6)

成人（16歳以上）の疫学調査の結果、わが国における1年間の罹患数は、急性脳炎・脳症は約2000例、傍感染性脳炎・脳症は約550例と推計された。

B) NHALEの発病初期の発作症状（seizure symptom）（資料7）

小児の39.1%、成人の27.5%の初発神経症状が急性症候性発作(acute symptomatic seizure)である。また、脳炎であっても、かなりの症例がてんかんと同じ無熱発作(afebrile seizure)で発病することを忘れてはならない。発作症状は14例とも部分発作と推定され、解析できた13例のうち9例がけいれん性の症状を伴っており、けいれんの要素が多い。詳細は資料7を参照されたい。

C) MRI拡散強調画像によるNHALE診断（岩手医科大学佐々木真理先生監修）（資料8）

NHALEのMRI拡散強調画像（DWI）の特徴は、両側あるいは片側の内側側頭葉（海馬など）に淡いADCの低下を示すDWI高信号病変が出現することが特徴である。詳しくは資料8を参照されたい。

D) NMDA型GluR構造と抗GluRε2（NR2B）抗体(資料9)

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症（NHALE）では、急性期にGluRε2（NR2B）分子のN末（細胞外ドメイン）をエピトープとする抗GluRε2抗体などが血清・髄液中で高率に検出される。この抗体の生物学的影響メカニズムは不明であるが、血液脳関門の破綻などにより中枢神経系に至り、何らかの急性期脳炎症状に寄与するが、回復期・慢性期になると血液脳関門の回復により髄液中から消失する病態メカニズムを考えている。詳しくは資料9を参照されたい。

E) 卵巣奇形腫合併NHALEと抗NMDA型GluR複合体抗体

2007年、卵巣奇形腫を伴う非ヘルペス性急性辺縁系脳炎（Nonherpetic acute limbic encephalitis with ovarian teratoma, 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、Dalmauらにより報告され、Antibodies to NR2B- and NR2A-containing heteromers of the NMDARと記載された。この抗NMDA受容体複合体抗体は、GluRζ1やGluRε1またはGluRε2の単独サブユニットとは反応せず、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、当初は考えていたようである。2008年7月、我々はDalmauにより抗NMDA受容体複合体抗体陽性と診断された5症例（NHALE-OT、3例；OTなし、1例；OT不明、1例）の髄液について抗GluRε2抗体を検討し、5例全例で検出でき、抗NMDA受容体複合体抗体の一部はGluRε2をエピトープとしていることを報告した（Takahashi Y, Ann Neurol）。2008年Lancet Neurology12月号で、Dalmauらは抗NMDA受容体複合体抗体陽性例100例を検討し、抗NMDA受容体複合体抗体の多くがNR1（GluRζ1）の細胞外ドメイン（N末25-380）をエピトープとする抗体で、これらの抗体が中枢神経系で産生され、ニューロンのNMDA型GluRの細胞表面発現を可逆的に減じることを報告した。Dalmauらのこの考察に対して、Vincentらは中枢神経系優位にこの抗体が産生されているとは言えないのではないかとコメントしている。

2007年当初、抗NMDA受容体複合体抗体は傍腫瘍性特に卵巣奇形腫に伴う自己抗体とされていたが、陽性例の40%は腫瘍が見つからない症例となってきており、そのような症例報告も増加している。また、脳炎以外でも抗NMDA受容体複合体抗体が見つかるようになっている。

F) NHALEと髄液サイトカイン（資料10）

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症（NHALE）および単純ヘルペス脳炎（HSE）の髄液サイトカインを比較すると、NHALE群のIL-6、IL-10およびHSE群のIL-6、IL-10、IFNγ、sTNFR1値は非感染性非炎症性神経疾患（コントロール群）に比して有意に高値だった。NHALE群とHSE群の比較では、IFNγ、sTNFR1値が後者で有意に高値だった。NHALEはウイルス主体の病態でないことが示唆された。詳しくは資料10を参照されたい。

G) NHALEの血液脳関門病態(資料11)

NHALE群の急性期血清MMP-9値およびMMP-9/TIMP-1比は正常対照群に比し、有意に高値だった。急性期血清TIMP-1値は正常対照群に比し、有意に低値だった。NHALE群の回復期血清においても同様の傾向だった。NHALE群の血清MMP-9値とMMP-9/TIMP-1比は急性期に比し、回復期に回復したが、TIMP-1値は有意な変化がなかった。血液脳関門機能の低下は末梢血中の免疫担当細胞の中枢神経系内への侵入を容易にし、中枢神経系内炎症を促進しやすい状態と考えられた。詳しくは資料11を参照されたい。

H) 神経病理(資料12)

NHALE剖検脳では、肉眼的異常はみられない。

MRI病変のない症例の剖検脳では、①ヘマトキシリン・エオジン(H-E)染色では，海馬CA1領域を含め大脳皮質の神経細胞の変性・壊死像は目立たない。②海馬領域を中心に小血管周囲にリンパ球浸潤がみられた。③海馬領域、大脳皮質、基底核にはマクロファージが多数出現しているが、GFAP(glial fibrillary acidic protein)陽性の星状細胞の増生はほとんどない。

MRI病変のみられた症例の剖検脳では、①海馬CA1領域を中心に神経細胞の変性・壊死像，星状細胞の増生、小血管周囲の軽度のリンパ球浸潤がみられ、マクロファージの浸潤も著明であった。②その他のMRI病変部位にも、星状細胞の増生、マクロファージの浸潤が多数みられた。詳しくは資料12を参照されたい。

I) 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症（NHALE）の予後(資料13)

成人の非傍腫瘍性NHALEの予後は比較的良好とされているが、約30%の症例にてんかん発作、精神症状、知的障害、運動障害が残り、60%の症例に記憶障害が残る。詳しくは資料13を参照されたい。

J) 橋本脳症(資料14)

疾患概念としては、慢性甲状腺炎(橋本病)に伴う自己免疫性脳症で、発症年齢は平均58歳（19~87歳）である。急性脳症型（辺縁系脳炎含む）が7割を占める。抗甲状腺抗体は全例で陽性で、甲状腺機能は7割で正常である。髄液は半数で蛋白上昇。細胞増多は稀である。抗N末端α―エノラーゼ（NAE）抗体は43%で陽性である。詳しくは資料14を参照されたい。

K) 抗VGKC抗体陽性辺縁系脳炎

非ヘルペス性辺縁系脳炎・脳症の約20%を占め、壮年期発症で、亜急性の臨床経過をたどり、SIADHを合併する場合は、抗VGKC抗体陽性辺縁系脳炎を積極的に疑う必要がある。病初期に腫瘍が検出されなくても、四肢のじんじん感を呈したり、再発再燃したり、治療抵抗性を呈する症例については引き続き、定期的に腫瘍の検索を行う必要がある。

L) その他

- 傍腫瘍性辺縁系脳炎の症例などで、抗 Hu 抗体などの自己抗体が検出されている。
- NHALE では、自己抗体、サイトカイン、調節性 T 細胞などの免疫因子、さらには血液脳関門因子などが脳炎病態に関与していることを明らかにした。
- 抗 GluRε2 抗体陽性 NHALE 症例で、ステロイド有効の症例が報告されている。

6. 参考文献

＜非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症 (NHALE) を含む脳炎の臨床関連＞

1. Wada-Isoe K et al., Epidemiological study of acute encephalitis in Tottori Prefecture, Japan. Eur J Neurol. 2008; 15(10): 1075-9. (疫学研究)
2. 高橋幸利、他、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-、Neuroinfect. 2009 ; 14 : 106-112. (脳炎予後)
3. 高橋幸利、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: 163-172.
4. 高橋幸利、山崎悦子、脳炎に伴うけいれん、編集：兼本浩祐、山内俊雄、精神科臨床リュミエール 14、精神化領域におけるけいれん・けいれん様運動、p144-150. 東京、中山書店.
5. 庄司紘史、他、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の後遺症の検討、国際医療福祉大福岡リハビリテーション学部・福岡看護学部紀要、2009 ; 5: 11-17.

＜NHALE と抗 GluRε2 抗体＞

1. Takahashi Y., et al. Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsia partialis continua. Neurol. 2003; 61(7): 891-896. (測定方法など)
2. 根本英明、他、自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎 (autoantibody-mediated acute reveresible limbic encephalitis (AMED-ARLE))、Neuroinfect. 2005; 10: 44-46.
3. Takahashi Y., Infections as causative factors of epilepsy, Future Neurol. 2006; 1, No. 3 : 291-302. (脳炎症例での抗GluRε2抗体)
4. 高橋幸利、抗グルタミン酸受容体 ε2 抗体と辺縁系脳炎、Neuroinfect. 2007: 12: 39-44.
5. Kimura A, et al., Autoantibodies against glutamate receptor ε2 subunit detected in a subgroup of patients with reversible autoimmune limbic encephalitis, Eur Neurol. 2007; 58(3):152-158.
6. 高橋幸利、他、抗グルタミン酸受容体抗体と急性脳炎・脳症、医学の歩み、2007; 223 (4): 271-275.
7. 高橋幸利、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: 163-172.
8. 高橋幸利、他、抗 NMDA 受容体複合体抗体と抗グルタミン酸受容体ε2 抗体、最新医学、2009 ; 64 : 1520-1526.
9. 高橋幸利、他、免疫性神経疾患：最近の進歩、NMDA 型グルタミン酸受容体と神経疾患、Neuroimmunology、2009;17(2): 245-255.
10. 高橋幸利、他、急性脳炎のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明、編集：鈴木則宏、他、Annual Review 神経 2010、p85-93、東京、中外医学社、2010 年 1 月.

＜抗 NMDAR 抗体＝抗 NMDA 型 GluR 複合体抗体＞

1. 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.
2. Takahashi Y, Epitope of autoantibodies to NMDA-receptor in paraneoplastic limbic encephalitis, Ann Neurol. 2008; 64: 110-111.
3. Dalmau J, et al., Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. Lancet Neurol. 2008; 7(12): 1091-8.
4. 高橋幸利、他、免疫性神経疾患：最近の進歩、NMDA 型グルタミン酸受容体と神経疾患、Neuroimmunol. 2009; 17(2): 245-255.
5. 高橋幸利、他、急性脳炎のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明、編集：鈴木則宏、他、Annual Review 神経 2010、p85-93、東京、中外医学社、2010 年 1 月.

＜抗VGKC抗体総説＞

1. Vincent A, et al., Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy responsive form of limbic encephalitis, Brain 2004; 127: 701-712.
2. 渡邊修、有村公良、抗 VGKC 抗体と非ヘルペス性辺縁系脳炎、医学の歩み、2007; 223: 281-285.

＜抗NAE抗体総説＞

1. Fujii A, et al., Autoantibodies against the amino terminal of alpha-enolase are a useful diagnostic marker of Hashimoto's encephalopathy. J Neuroimmunol. 2005; 162: 130-136.
2. 米田誠、橋本脳症と抗 NAE 抗体、医学の歩み、2007; 223: 277-280.
3. Yoneda M., et al., High prevalence of serum autoantibodies against the amino terminal of α-enolase in Hashimoto's encephalopathy. J Neuroimmunol 2007; 185: 195-200.

＜傍腫瘍症候群と辺縁系脳炎＞

1. Gultekin SH, et al., Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients, Brain, 2000; 123: 1481-1494.
2. Dalmau J, et al., Paraneoplastic Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis Associated with Ovarian teratoma, Ann Neurol. 2007; 61: 25-36.
3. 田中惠子、傍腫瘍性辺縁系脳炎、医学の歩み、2007; 223: 286-290.

＜症例報告＞

1. 林　祐一、他、抗グルタミン酸受容体 δ2、ε2 抗体を認めた非ヘルペス性辺縁系脳炎の 1 例、臨床神経学　2005; 45(9): 657-662. (ステロイドパルス有効例)
2. Ito H, et al., A case of acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures, presenting autoantibody to glutamate receptor Gluε2, Brain & Dev., 2005; 27: 531-534. (ステロイドパルス有効例)
3. Mochizuki Y, et al., Acute limbic encephalitis: a new entity?, Neurosci Lett., 2006 ; 394 : 5-8.　(剖検例)
4. 石田　博, 他、前障と海馬に病変を認めた非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の 1 小児例、脳と発達、2006 ; 38 : 443-447.
5. Miyazaki M, et al., Encephalitis of unknown etiology with anti-GluRε2 autoantibody, showing divergent neuroradiologic and clinical findings, Eur Neurol 2007; 57: 111-113.
6. Yoshino A, et al., Limbic encephalitis with autoantibodies against the glutamate receptor epsilon 2 mimicking temporal lobe epilepsy, Psych Clin Neurosci, 2007; 61: 335.
7. Saito Y, et al., Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures: case reports of this unusual post-encephalitic epilepsy, Brain & Dev., 2007 : 29 : 147-156.
8. 永井勅久、他、長期の人工呼吸管理後軽快した重症非ヘルペス性辺縁系脳炎の 1 例、神経内科　2008; 68 : 282-286.
9. Kashihara K, et al., Autoantibodies to glutamate receptor GluRepsilon2 in a patient with limbic encephalitis associated with relapsing polychondritis. J Neurol Sci. 2009; 287: 275-277.
10. 増田曜章、他、髄液抗グルタミン酸受容体 ε2 抗体陽性の非ヘルペス性急性辺縁系脳炎をともなった Vogt-小柳-原田病の 1 例、臨床神経、2009; 49 : 483-487.
11. 千葉悠平、 他. ステロイドパルス療法により認知機能障害が改善した、抗グルタミン酸受容体 ε2 抗体陽性の橋本脳症の 1 例、精神科治療学、2009; 24: 1405-1410.
12. 甲斐太、他、抗グルタミン酸受容体抗体が陽性であった可逆性脳梁膨大部病変を伴った脳炎(MERS)の 1 例、 神経内科、2009 ; 71 (4) : 397-401.
13. 小野浩明、他、インフルエンザ感染を契機に非ヘルペス性辺縁系脳炎を発症した 1 例、脳と発達、2010; 42(1): 58-60.

資料 1. ウィルス性辺縁系脳炎の診断登録基準

<概念>

辺縁系脳炎登録基準に合致する症例であって、発症にウィルス直接感染の関与が証明されたものをウィルス性辺縁系脳炎とする。

<範囲>

単純ヘルペスウィルスの中枢神経感染が証明されたものを単純ヘルペス性辺縁系脳炎、単純ヘルペスウィルス感染が証明されず、その他のウィルスの中枢神経感染が証明されたものを非単純ヘルペス性ウィルス性辺縁系脳炎とする。

<診断>

A) 単純ヘルペス性辺縁系脳炎の特徴

1. 臨床

初発神経症状では「精神症状」＞「意識障害」＞「痙攣」などが多い。
発熱・髄膜刺激症状・せん妄を含む意識障害・痙攣発作・幻覚・記憶障害などが中核症状である。

2. 検査

髄液ではリンパ球優位の細胞増加・蛋白増加・PCR 法による抗原同定、血清髄液での CF・EIA 法による抗体価上昇が見られる。

3. 生物学的特徴

- 髄液中に単純ヘルペスウィルス DNA が検出される。
- 髄液中に単純ヘルペスウィルス抗原が検出される。
- 髄液中に単純ヘルペスウィルス抗体価の著明な上昇（血清／髄液＜２０)を認める。
- 経時的に採取した血清・髄液で単純ヘルペスウィルス抗体の 4 倍以上の増加を認める。

B) 非単純ヘルペス性ウィルス性辺縁系脳炎

1. 臨床

- VZV:HIV 感染者等で脳炎を起こす、髄液 PCR 陽性は 60%以下。
- CMV: HIV 感染者等の免疫能低下症例で脳炎を起こす、髄液 PCR 陽性は 95%超。
- HHV-6:突発性発疹症の原因ウィルスで、成人に潜伏感染。
- エンテロウィルス：広汎性脳病変あるいは限局性脳病変。

2. 生物学的特徴

髄液中に単純ヘルペスウィルス１・２以外のウィルス遺伝子が検出された場合、あるいはウィルスが分離された場合を非ヘルペス性ウィルス性辺縁系脳炎とする。

<必要な検査>

A) PCR 法実施施設

ヘルペスウィルス科の検出は、藤田保健衛生大学小児科（吉川哲史）において行う。

B) 髄液検体の保存と輸送

ウィルス検出用の髄液検体(0.5ml 必要)は、−80℃の超低温槽に保存し、凍結融解を繰り返さない。出来る限り発症早期の検体を、0.5ml 程度保存しておくことが望ましい。同時に採取した血清検体があれば、同様に保存する。
輸送には、厚手の発泡スチロールの箱に大量のドライアイスを詰めて蓋をシールして、凍結のまま主任研究者のもとに送付する。

C) 結果報告

現在のところ、リアルタイムに結果を報告することは困難である。
従って、単純ヘルペスウィルスの診断については、従来通り各施設にて対応する。その他のウィルスについては、各年度末までにすべての結果を報告する。

資料2. 傍感染性辺縁系脳炎・脳症の診断登録基準

＜概念＞

亜群のうち①③④などの既知の疾患カテゴリーに入らない疾患であって、MR画像所見、あるいは、臨床症状から辺縁系脳炎が疑われる。

＜範囲＞

A) 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎（楠原・庄司：NHALE）、自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎（根本・湯浅：AMED-ARLE）、若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎（亀井：AJFNHE）の一部を含む。

B) 髄液のウィルス培養陽性・PCR陽性にてウィルスの直接CNSへの侵襲が証明された症例・傍腫瘍性機転がある場合は除く。

C) 血清抗体価の有意な上昇や、臨床的に（既知の）典型的な感染症の先行があり、この（ウィルス）感染症に随伴または引き続いて起こった脳炎も含まれる。

＜特徴＞

A) 臨床の特徴
  1. 比較的若年（女性＞男性）を冒す（但し、年齢基準は設けない）。
  2. 感冒様症状などの前駆症状が見られることが多い。
  3. 急性・亜急性に発症する脳炎、脳症である。
  4. 辺縁系症状（フローチャートの辺縁系障害を示唆する臨床症状・所見を参照）を有する。

B) 検査の特徴
  1. 髄液の軽度の異常（細胞数と髄液蛋白軽度上昇）。
  2. MRIの異常（辺縁系に異常所見を認めることがある）。

C) 生物学的な特徴
  抗GluRe2抗体が証明されることがある。

＜必要な検査＞

A) 血清・髄液中のグルタミン酸受容体（GluRε2・GluRδ2）に対する自己抗体の測定（血清・髄液各２ｍｌ）。

B) 血液・髄液中のサイトカインなどを測定。

C) 抗VGKC抗体（血清1ｍｌ）。

D) 抗NMDA受容体複合体抗体（Dalmau抗体）（髄液500μｌ）。