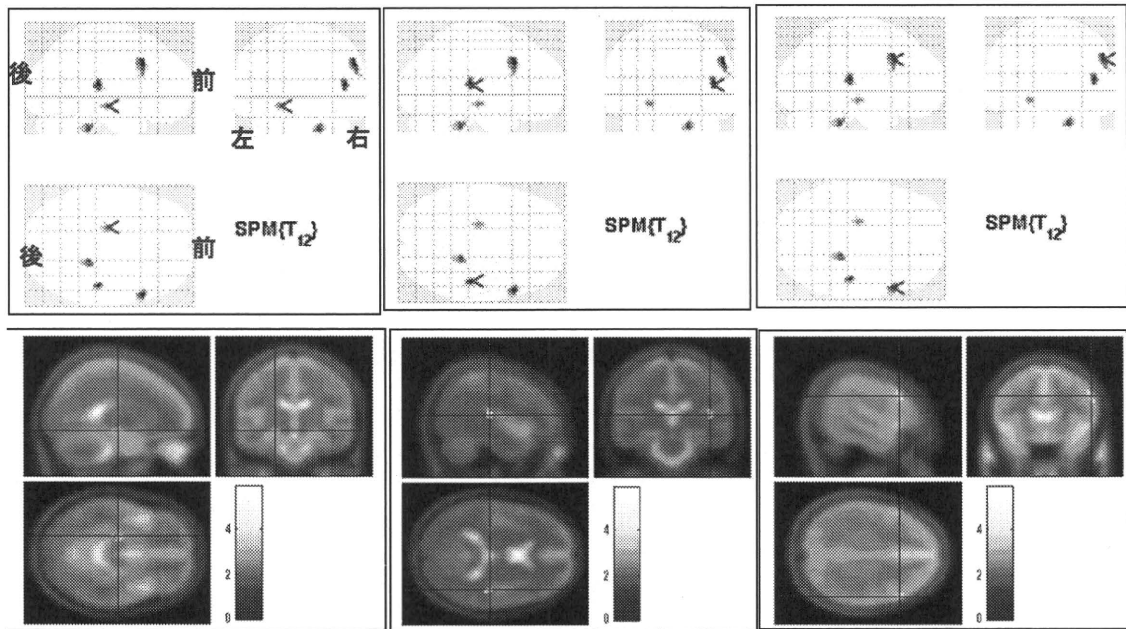


SPM8解析

非ヘルペス性辺縁系脳炎疑い群(MRI画像病変なし) < コントロール群



【図5】

急性脳炎・脳症における画像変化と髄液タウ蛋白の検討

分担研究者 熊本 俊秀

大分大学医学部総合内科学第3講座教授

研究要旨

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の有用性を検討した。急性脳炎・脳症のうち限局性のMRI病変を認め、けいれんや非けいれん性てんかん重積をきたした群（けいれん群）ときたさなかつた群（非けいれん群）について、臨床、検査および画像所見とともに髄液中の総タウ蛋白を測定し比較検討した。両群とも臨床症状では、病変部位に一致した局所症状を認め、ステロイド療法が有効であった。頭部MRIでは、けいれん群の4例中3例で、急性期の造影効果はなく、慢性期に皮質の層状壊死を伴う脳萎縮を認めた。髄液検査では、細胞数、蛋白、ミエリン塩基性蛋白は両群に有意差はなかったが、総タウ蛋白は非けいれん群に比べけいれん群で有意に高値であった。急性脳炎・脳症において、けいれんに伴うMRI画像変化との鑑別に、髄液総タウ蛋白は有用なマーカーである可能性が示唆された。

研究協力者：岡崎敏郎、花岡拓哉、荒川竜樹、木村成志（大分大学医学部総合内科学第3講座）

A. 研究目的

急性脳炎・脳症における画像所見を考える際、脳炎自体による画像変化とけいれんに伴う変化との鑑別が重要となる。しかし、画像のみからの両者の鑑別はしばしば困難であり、これまで有用なバイオマーカーの報告もない。昨年、我々は類似した大脳皮質の急性期MRI画像所見を呈しながら、けいれんの合併の有無により脳の病理所見と慢性期の頭部MRI画像所見が異なっている2例を報告した。すなわち、けいれん合併例では、病理像はけいれんに伴う変化が主体であり、MRI画像変化も慢性期に病変部の皮質の層状壊死を伴う脳萎縮を呈していたが、しかし急性期の画像変化は、非けいれん性のそれと同様の

所見で両者の鑑別は困難であった。一方、髄液総タウ蛋白は微小管結合蛋白であり、軸索障害の髄液バイオマーカーとして知られているが、けいれんをはじめ、頭部外傷、脳炎などの神経細胞障害の時に上昇することが報告されている¹⁾。

従って、急性脳炎・脳症に伴うけいれんにおいて髄液中のタウ蛋白が上昇するか否かを明らかにし、急性脳炎・脳症における急性期画像変化が、けいれんの影響であるのか、脳炎・脳症自体の変化であるのかの判別に有用である可能性を検討した。

B. 研究方法

2000年6月～2010年9月の間に大分大学医学部付属病院神経内科（当科）に入院した急性脳炎・脳症の症例のうち、頭部MRI画像検査で限局性の病変を認め、けいれんまたは非けいれん性てんかん重積をきたした群（以

下、けいれん群) および同様に MRI で限局性の病変を認め、けいれんや非けいれん性てんかん重積をきたさなかった群 (以下、非けいれん群) の臨床経過、頭部 MRI 画像所見、脳波所見、髄液所見 (細胞数、蛋白、ミエリン塩基性蛋白、総タウ蛋白) について比較検討した。総タウ蛋白、ミエリン塩基性蛋白は日常診療の一環として SRL に委託し測定した。統計解析は t 検定を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は、患者の診療上必要な医療行為の一環として行ったものであり、倫理面では問題ないと判断した。

C. 研究結果

対象は 8 例 (男性 7 例、女性 1 例)、平均年齢 67 歳 (55~78 歳) である。けいれん群は 4 例 (男性 3 例、女性 1 例)、平均年齢 63 歳 (55~75 歳) で、非けいれん群は 4 例 (男性 4 例)、平均年齢 70 歳 (62~78 歳) であった。

髄液検査は発症から平均 22.7 日目 (7~36 日) で施行され、けいれん群では平均 16 日、非てんかん群では平均 28 日であった (表 1)。けいれん群では、全例がけいれんで発症し、経過中に意識障害を認めた。非てんかん群では、MRI 画像で海馬に病変を認めた症例では、異常言動で発症し、経過中には自発性の低下を認めた。他の 3 例では左同名半盲がみられた (表 2)。脳波では、てんかん群では、発作間欠期に棘波、または周期性一側てんかん型放電 (PLEDs) などの周期的な発作波の持続を認めた。非てんかん群では、頭部 MRI で異常所見を認めた部位における α 波の形成不良や徐波の混入を認めた。頭部 MRI では、いずれの群においても急性期の拡散強調画像や FLAIR 強調画像で病変部は高信号域を示したが、けいれん群では、急性期にはガドリニ

ウム (Gd) 造影効果を認めず、慢性期に大脳皮質に層状壊死を伴う脳の萎縮を 4 例中 3 例に認めた (図 1)。非けいれん群では、急性期に Gd 造影効果を 4 例中 3 例に認めたが、慢性期には、けいれん群でみられたような大脳皮質の層状壊死を伴った脳の萎縮は認めなかった (図 2)。髄液中の細胞数、蛋白、ミエリン塩基性蛋白値は、けいれん群および非けいれん群では両群間に有意差はなかった (図 3)。しかし、髄液中の総タウ蛋白値は、けいれん群 2327.5 pg/dl、非けいれん群 317.7 pg/dl と両群も基準値 (>200pg/ml) より高値を示したが、けいれん群で有意に高値であった (図 3)。

D. 考察

本研究では、髄液中の総タウ蛋白値はけいれん群、非けいれん群でともに上昇していたが、その程度はけいれんの有無で大きく異なっていた。すなわち、けいれん群では非けいれん群に比べて極めて高値を示した ($p < 0.000$)。これまで髄液中の総タウ蛋白は頭部外傷や脳梗塞など様々な疾患で増加することが報告されており¹⁾、けいれんでも増加がみられ、Matsuiらはけいれん発作4日後に髄液総タウ蛋白の増加を認めている²⁾。また、髄液総タウ蛋白の増加は、大脳皮質の障害でよりみられるとする報告もある³⁾。今回の髄液中の総タウ蛋白が著しく増加したけいれん群4例のうち全例が、急性期MRIの拡散強調画像で、島皮質、側頭葉内側皮質には限局した高信号域を認めており、大脳皮質の障害の存在を示した。さらに、けいれん群の慢性期の頭部MRIではリチウム脳症の1例を除き、いずれも大脳皮質の層状壊死をきたしていた。層状壊死は、けいれん重積後の大脳皮質でも生じることが知られているが⁴⁾、脳炎それ自体に伴う変化としての報告は稀である。これらの点から、けいれんや非けいれん性てんかん重積をきたした急性脳炎・脳症患者にみられる髄液中の総タウ蛋白の著明な増加は、け

いれん発作に伴う病変局所における大脳皮質の神経細胞障害を反映したものと考えられた。

E. 結論

急性脳炎・脳症において、けいれんに伴う頭部 MRI 画像所見との鑑別に、髄液中の総タウ蛋白は有用なマーカーである可能性が考えられた。

参考文献

- 1) Palmio J, et al: Cerebrospinal fluid tau as a marker of neuronal damage after epileptic seizure. *Seizure* 2009;18:474-477.
- 2) Matsui T, et al: A transient increase in cerebrospinal fluid tau level after epileptic seizure in an elderly patient. *J Am Geriatr Soc* 2007;55: 2096-2097.
- 3) Donaire A, et al: Cortical laminar necrosis related to prolonged focal status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:104 -106.
- 4) Süßmuth SD, et al: Tau protein in cerebrospinal fluid (CSF): a blood-CSF barrier related evaluation in patients with various neurological diseases. *Neurosci Lett* 2001;300:95 -98.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Morishige M, Abe T, Kamida T, Hikawa T, Fujiki M, Kobayashi H, Okazaki T, Kimura N, Kumamoto T, Yamada A, Kawano Y, Cerebral vasculitis associated with amyloid angiopathy: case Report, *Neurol Med Chir, (Tokyo)* 2010;50:336-338.
2. 増田曜章、木村成志、中村憲一郎、岡崎敏郎、荒川竜樹、熊本俊秀、周期性一側てんかん型放電を伴い、てんかん性失語重積状態を繰り返した辺縁系脳炎の1例、*臨床神経学*、2011;51:135-140.

2. 学会発表

1. 熊本俊秀、増田曜章、岡崎敏郎、花岡拓哉、荒川竜樹、迫 祐介、木村成志、神経・筋サルコイドーシスの診断基準の評価と今後の課題、第51回日本神経学会総会、2010年5月16日、東京。
2. 岡崎敏郎、増田曜章、迫 祐介、中村憲一郎、花岡拓哉、荒川竜樹、木村成志、高橋幸利、熊本俊秀、急性脳炎・脳症に伴う画像変化の臨床病理学的検討、第51回日本神経学会総会、2010年5月20日、東京。
3. 岡崎敏郎、近澤 亮、藪内健一、竹丸 誠、麻生泰弘、増田曜章、花岡拓哉、中村憲一郎、荒川竜樹、木村成志、熊本俊秀、抗結核薬の副作用のため治療に難渋し、Isoniazid(INH)髄中を施行した結核性髄膜炎の1例、第15回日本神経感染症学会総会、2010年10月9日、福島。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1: 対象の背景

症例	年齢 (歳)	性別	臨床診断	けいれん NCSE	髄液測定 (発症X日目)	GluR (ε2)
1	75	女	けいれん後脳症	+	19	n.d
2	65	男	急性脳症	+	11	n.d
3	55	男	リチウム脳症	+	7	n.d
4	58	男	ステロイド反応性脳症	+	30	+
5	72	男	辺縁系脳炎	-	30	n.d
6	71	男	限局性脳炎	-	21	n.d
7	62	男	限局性脳症	-	28	-
8	78	男	限局性脳炎	-	36	n.d

n.d: 未検査

表2: 臨床経過

症例	前駆症状	初発症状	経過中の症状	ステロイド治療と効果
1	なし	けいれん	錯語	+: 症状、脳波の改善
2	胃腸炎	けいれん	意識障害 記憶障害	-: n.d
3	食欲不振	意識障害 けいれん	下向き眼振	+: 症状、脳波の改善
4	感冒症状	けいれん	意識障害 幻覚	+: 症状、脳波の改善
5	なし	異常言動	自発性低下	+: 症状、画像の改善
6	発熱	左同名半盲	左空間無視	+: 症状の改善
7	発熱	左同名半盲	失認・失行	+: 症状の改善
8	発熱	左同名半盲	左空間無視	-: n.d

n.d: 未検査

図1: 頭部MRI～けいれん群～

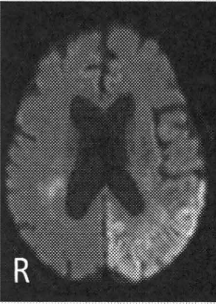
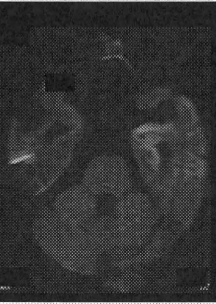
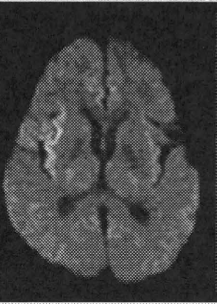
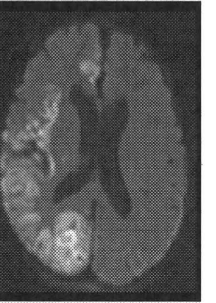
	1	2	3	4
画像				
病変分布	左側頭葉(外側) 後頭葉 頭頂葉	左扁桃体 海馬	右島皮質	右側頭葉(内側・外側) 後頭葉 頭頂葉
DWI	高信号	高信号	高信号	高信号
FLAIR	高信号	高信号	高信号	高信号
T2WI	正常～淡い高信号	正常～淡い高信号	正常～淡い高信号	高信号
Gd造影	—	—	—	—
慢性期	層状壊死を伴う皮質の萎縮	層状壊死を伴う皮質の萎縮	特記所見なし	層状壊死を伴う皮質の萎縮

図2: 頭部MRI～非けいれん群～


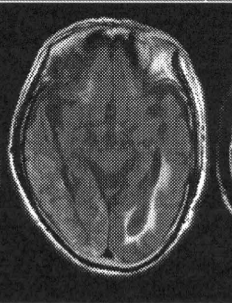

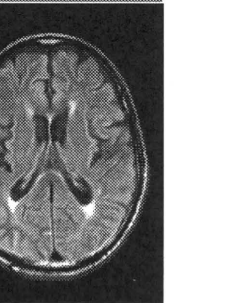
	5	6	7	8
画像				
病変分布	左扁桃体 海馬	右側頭葉(外側) 頭頂葉 後頭葉	右側頭葉(外側) 後頭葉 頭頂葉	右頭頂葉
DWI	淡い高信号	高信号	～n.d～	淡い高信号
FLAIR	高信号	高信号	～n.d～	淡い高信号
T2WI	淡い高信号	淡い高信号	淡い高信号	淡い高信号
Gd造影	—	+	+	±
慢性期	萎縮あり	萎縮あり T2WIにて白質高信号	萎縮なし T2WIにて白質高信号	萎縮なし

図3: 髄液検査

症例	けいれん群				非けいれん群				p
	1	2	3	4	5	6	7	8	
細胞数(/ μ l)	0	2	2	8	4	0	2	58	
平均値(/ μ l)	3				16				0.575
蛋白(mg/dl)	43.3	38.9	65.5	20.4	50.6	35.2	51.6	73	
平均値(mg/dl)	42				52.6				0.182
MBP(mg/dl)	<40	74.9	66.5	<40	<40	<40	<40	<40	
平均値(mg/dl)	35.3				<40				0.719
Tau(Pg/ml)	2520	2580	1620	2590	233	316	582	160	
平均値(Pg/ml)	2327.5				317.7				0.007*

基準値 : 細胞数>5/ μ l, 蛋白>45 mg/dl, MBP>102 mg/dl, Tau>200 Pg/ml

*: p<0.05

当科で経験した抗グルタミン酸受容体抗体陽性脳炎症例の経過と転帰について

分担研究者 岡本 幸市

群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学教授

研究要旨

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、抗GluR ϵ 2抗体陽性脳炎の予後は必ずしも明らかではない。当院に入院し加療した脳炎患者で、抗GluR ϵ 2抗体もしくは抗NMDAR抗体が陽性であった患者について臨床経過・転帰を調べた。少なくともいずれかの抗体が陽性であった症例は12例で、うち5例で卵巣奇形腫を合併していた。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。

研究協力者：田代裕一¹、高橋幸利²、岡本幸市¹（1群馬大学大学院脳神経内科、2 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター）

検体の採取にあたっては、患者または家族のinformed consentを得た。

A. 研究目的

グルタミン酸受容体(GluR)に対する抗体が検出される脳炎についての報告が相次いでおり、少なからず発生していると推測される。Dalmauらが報告したNMDAR脳炎¹⁾については、例外もあるが比較的症状・経過が均質であり予後もよいと言われているが、抗GluR ϵ 2抗体陽性脳炎の予後については必ずしも明らかでない。また、Dalmauらの言うNMDAR脳炎での抗体の抗原と抗GluR ϵ 2抗体の抗原の異同についても議論のあるところである。今回は、抗GluR ϵ 2抗体もしくは抗NMDAR抗体陽性脳炎例の経過と転帰について、とくに卵巣奇形腫合併の有無と予後との関連性を検討した。

B. 研究方法

当院に入院し加療した脳炎患者で、血清もしくは髄液で抗GluR ϵ 2抗体もしくは抗NMDAR抗体が陽性であった患者について臨床経過と転帰を調べた。

C. 研究結果

少なくともいずれかの抗体が陽性であった症例は12例で、抗GluR ϵ 2抗体陽性例は測定した11例全例で、抗NMDAR抗体は測定し得た2例中2例で陽性であった（表1）。両抗体とも測定できたのは1例であり、その症例では両方とも陽性であった。抗NMDAR抗体陽性1例、抗GluR ϵ 2抗体陽性3例、両抗体陽性1例の計5例で卵巣奇形腫を合併していた。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例と高率であり、頭部MRIではいずれも明らかな異常

（倫理面への配慮）

は認めなかった。

一方、卵巣奇形腫非合併例では人工呼吸器による管理を必要としたのは7例中2例で高率とは言えず、頭部MRIでは側頭葉を中心に異常を認めた例が6例と高率であった。なお、抗GluR ϵ 2抗体陽性例のうち1例がSjögren症候群、1例がSLEと診断された。また、麻疹抗体上昇例が1例、サイトメガロウイルス抗体上昇例が1例あった。脳血流SPECTは8例で施行されており、全例で何らかの異常を認めた。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例に認めたが、抗てんかん薬は徐々に減量できており、内服を終了した例もあった。その他に意欲低下が7例に、健忘が3例にみられた(表2)。

D. 考察

抗GluR ϵ 2抗体が検出された脳炎での人工呼吸器装着は卵巣奇形腫非合併では7例中2例で高率とは言えず入院も比較的短期であり、NMDAR脳炎の典型例とはやや異なった経過をたどった。またSjögren症候群やSLEの症例で抗GluR ϵ 2抗体が認められた症例など自己免疫疾患の関連が示唆されるものもあった。転帰につ

いては入院中死亡した1例を除き、全例社会復帰を果たしていた。

E. 結論

今回は12例と少数例での検討ではあるが、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。

参考文献

1. Dalmau J et al: Ann Neurol 61:25-36, 2007

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表1

症例	性別・年齢	抗GluR抗体	抗NMDAR抗体	その他の抗体	腫瘍
1	19歳女性	+	+		奇形腫
2	13歳女性	未測定	+		奇形腫
3	18歳女性	+	未測定		奇形腫
4	33歳女性	+	未測定		奇形腫
5	33歳女性	+	未測定		奇形腫
6	34歳女性	+	未測定		
7	21歳女性	+	未測定		
8	24歳男性	+	未測定		
9	50歳男性	+	未測定	CMV	
10	20歳女性	+	未測定	麻疹	
11	47歳女性	+	未測定	SS-A・B	
12	28歳女性	+	未測定	核, DNA	

表2

症例	入院期間	意識障害(JCS)	転帰	後遺症
1	3ヶ月	3桁	社会復帰	意欲低下
2	3ヶ月半	3桁	社会復帰	意欲低下
3	7ヶ月半	3桁	社会復帰	意欲低下
4	3ヶ月	3桁	社会復帰	意欲低下・痙攣
5	11ヶ月	3桁	社会復帰	意欲低下
6	1ヶ月	2桁	社会復帰	健忘・意欲低下
7	3ヶ月	2桁	入院中死亡	
8	1ヶ月	1桁	社会復帰	痙攣
9	3週間	1桁	社会復帰	-
10	1ヶ月	2桁	社会復帰	健忘・痙攣
11	1ヶ月半	3桁	社会復帰	痙攣
12	2ヶ月半	1桁	ADL自立	意欲低下・痙攣・健忘

非ヘルペス性辺縁系脳炎・周辺疾患の後遺症の研究

分担研究者 庄司 紘史

国際医療福祉大学福岡リハビリテーション学部 教授

研究要旨

厚生労働省 急性脳炎・脳症研究班に症例登録された非ヘルペス性辺縁系脳炎 (non-herpetic acute limbic encephalitis NHALE) 19例, 抗N-methyl-D-aspartate receptor 脳炎 (NMDAR) 13例のADL・てんかん発作・精神障害・知的障害・記憶障害・運動障害などの後遺症評価の比較解析を行い、併せてAリハビリテーション病院のNMDAR 1症例の後遺症を検討した。

NHALE・NMDAR両群3ヶ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群においては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ヶ月・1年の差ではNMDAR群で改善が示唆され ($P=0.068$)、NMDAR 3ヶ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ヶ月の時点において、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。

共同研究者：為数哲司¹、金子めぐみ²、村岡範祐²、小池文彦²、田畑絵美³、高橋幸利⁴ (1国際医療福祉大学福岡リハビリテーション学部言語聴覚、2柳川リハビリテーション病院言語聴覚、脳外科、神経内科、3佐賀大学神経内科、4国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター。)

A. 研究目的

非ヘルペス性辺縁系脳炎 (non-herpetic acute limbic encephalitis; NHALE) ・周辺疾患における後遺症に関する検討は少なく、亜型群との差異、単純ヘルペス脳炎 (ヘルペス脳炎) の後遺症とどう異なるのか、評価の時期などの問題点がある。先に、NHALEの2例および卵巣奇形腫関連の抗N-methyl-D-aspartate receptor脳炎 (NMDAR) 1例における後

遺症をactivities of daily living (ADL) ・てんかん発作・人格変化・記憶障害・廃用症候群などに関し、発症から1～2年経時的に評価し報告した。

今回、厚生労働省研究班 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—21) に症例登録されたNHALE、NMDARの後遺症評価の比較解析、Aリハビリテーション病院のNMDAR 1症例の後遺症を検討する機会を得たので報告する。

B. 対象・方法

1) 2002年—2009年、厚生労働省研究班「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」へ抗glutamate receptor (GluR) 抗

体測定目的で症例登録されたNHALE群(19例

主として退院時、発症後3ヵ月：17例、1年後：5例、3例で3ヵ月・1年評価されている}と卵巣奇形腫関連のNMDAR群(13例 発症後3ヵ月：9例、1年後：7例、3例で3ヵ月・1年評価されている)の2群間における後遺症を比較検討した。NHALE群3ヵ月17例の発病年齢の平均±SDは、37.5±13.3歳、男=8例、女=9例、NMDAR群3ヵ月9例の発病年齢は29.4±3.2歳で、全員女性である。後遺症は、Barthel score (20点満点)、てんかん発作(0-4)・精神障害(0-2)・知的障害(0-4)・記憶障害(0-2)・運動障害(0-3)項目において各担当医により評価されている(3,4)。スコアが満点でない場合を後遺症ありとし、後遺症の頻度%を算定した。次に、障害の程度は各スコアを各項目の満点で割った平均/満点%で評価した。NHALEとNMDAR群でのそれぞれ3ヵ月、1年の比較解析、両群の差異を統計的に検討した。統計検定には、Wilcoxonの検定を用い、症例数が少ないため $P < 0.10$ を有意とした。

2) 卵巣奇形腫摘出後、急性期離脱後リハビリテーション病院へ転入院された34歳女性例の後遺症について注意・意欲・知能・記憶など神経心理学的検査を経時的に評価した。

(倫理面への配慮)

本非ヘルペス性辺縁系脳炎の臨床研究は国際医療福祉大学倫理審査委員会の承認を得ている(2007.3)。

C. 結果

1. ADL障害、てんかん発作、精神症状、知的障害、記憶障害、運動障害の頻度(%)、平均値/満点(%)を表・グラフで示す(表1,2,図1)。

1) 後遺症の頻度(表1) ; NHALE群の3ヵ月において、ADL障害35.3%、てんかん発作35.3%、

精神29.4%、知的35.3%、記憶70.6%、運動35.3%と記憶障害の頻度が高率で、1年後も同様であった。しかしながら、NHALE群における記憶障害の頻度がその他の障害と比較した統計的検討では、記憶以外障害なしとその他の障害ありに分け検定したところ、 $P=0.125$ で有意ではなかった。

NMDAR群の3ヵ月では、ADL障害66.7%、てんかん発作55.6%、精神66.7%、知的77.8%、記憶88.9%、運動66.7%と全般的障害がみられ、1年後では、ADL障害28.6%、てんかん発作14.3%、精神57.1%、知的71.4%、記憶71.4%、運動14.3%と精神・知的・記憶障害が残存していた。

2) 障害の程度をスコアの平均/満点%で評価した(表2)。NHALE群の3ヵ月において、ADL障害80.5%、てんかん発作80%、精神75%、知的76%、記憶50%、運動76.7%と知的・記憶障害が50%のレベルに障害され、1年後も記憶障害が同程度に残存した。NMDAR群の3ヵ月では、ADL障害38%、てんかん発作45%、精神40%、知的34%、記憶15%、運動40%と全般的重度障害がみられ、1年後では、ADL障害88.5%、てんかん発作90%、精神70%、知的82%、記憶55%、運動96.7%と精神・記憶障害も65~70%レベルに改善した。NHALE・NMDAR両群3ヵ月の比較ではNMDAR群の各項目において重度障害されていた。

NHALE、NMDAR両群での3ヵ月・1年の統計的検定(図1)においては、NHALE群では差はなく(Wilcoxonの検定、 $P=0.66$)、NMDAR群で有意な改善が示唆された($P=0.068$)。次に、NHALE群では3ヵ月と1年の間に差がなかったのでデータを併せ、NMDAR群の3ヵ月の平均/満点を比較したところ有意な重度障害を裏付けていた($P=0.055$)。

2. 34歳女性

既往歴：慢性副鼻腔炎手術、29歳時帯状疱疹

病前性格：内向的な性格

現病歴：200X年8月初旬、頭痛・食欲不振・感冒様症状、幻覚・幻聴が出現、8月6日頃より不穏行動、発熱、CK値上昇、時折不随意運動出現し、近くの精神医療センターに入院した。次いでB大学病院神経内科へ転入院となった。卵巣奇形腫関連傍腫瘍性脳炎と診断され、抗NMDAR抗体陽性であった。髄液所見：細胞数 $27.3/\mu\text{l}$ 、蛋白・糖値などに異常なし。脳波は全般性 δ 波主体の不規則徐波で占められており、magnetic resonance imaging (MRI)では脳溝に沿った造影効果を認めた。E CD-single photon emission CT (SPECT)のe-ZIS解析において両側前頭葉低下、左側頭葉の増加が認められた。左卵巣摘出術施行、気管切開・呼吸器装着、副腎ステロイドパルス療法2回、血漿交換2回、免疫グロブリン2クールが実施され、バルブプロ酸 1.2g/日が継続された。11月初旬、車椅子を用い、気切カニューレ装着・経管栄養状態でAリハビリテーション病院へ転入院した。

Japan coma scale (JCS) 1-2桁、開眼・うなずきはみられた。ADLは全介助、機能的自立度functional independence measure (FIM)は18/126、気切カニューレの抜去後意思伝達可能となる。嚥下障害、高次脳機能の評価と訓練を開始した。Raven colored progressive matrix (RCPM) 27/36、Mini-mental scale examination (MMSE) 8/30、Wechsler memory scale-revised (WMS-R)において言語性指標など50以下、注意/集中力52。Clinical assessment of attention (CAT)で選択、転換課題などにおいて重度の注意障害を示し、失語・失認・失行はみられなかった。翌年1月中旬、発熱、肝機能異常、CRP上昇を示し、悪性症候群の疑いでB大学病院において加療後、2月初旬Bリハビリテーション病院へ再度転入院となった。

脳炎の発症から7ヵ月後、Physical therapist (PT)・Occupational therapist (OT)・Speech therapist (ST)による評価を再び開始し、自発性・意欲の低下が顕著であることが判明してきた。

患者さんに、ここは？ 小さな声でAリハビリテーション病院と答える。

いつから入院されていますか？
どんな病気で入院されていますか？

(発病当時・転入院時のことは言えない、前向・逆行性健忘を示す)

心配なこと・不眠はありますか？ 小さい声でないと答える。

お仕事は何をしていましたか？ 納豆工場
で包装をと、朝8時30分から4時45分までと、
単調な小声で応答される。無気力・表面的であるが感情失禁はない。

元々内向的な性格であったが、罹患前に比べ自発性・意欲低下が著しく、自分の意思は進んで言えなかった。保続はなく、吸引反射は陰性、失語・失認・失行・幻覚・妄想はなかった。眼振・球症状はない。嗅覚・味覚異常はなし。四肢の筋トーン正常で粗大力正常、固縮は認めない。上下肢の腱反射は左右とも減弱し、Babinski反射は両側陰性であった。片足立ち可能で、歩行は正常、小脳症状・感覚異常は認めなかった。生理はみられ、ときに尿失禁がみられた。頭部CTにおいて両側前頭葉軽度萎縮を認め、MRIで前頭葉軽度萎縮、磁化率強調画像susceptibility weighted imaging (SWI)で大脳皮質、脳梁、内包などに点在する陳旧性の出血性変化を示唆する低信号病変認めた (図2)。

神経心理学的検査 (表3) ; MMSE 19/30点 (日時・場所の見当識の低下が著しい)、WAIS-Rの数唱では順唱6桁、逆唱3桁であった。CAT : 選択・転換課題などの障害が目立つ。仮名ひろい 無意味41/44 (評価点11、正常10

以上)。物語27/28(評価点6、正常10以上)、新Stroop test; 選択性注意は課題1~4すべてにおいて半分以下への低下がみられた。Clinical assessment of spontaneity (CAS)での面接44/60 73% (カットオフ1%以下)、質問紙による57/99 57% (カットオフ33%以下)と自発性の低下を示した。語流暢性課題3つの課題15個、意味流暢性課題9個と低下を示し、遂行機能評価Behavioral assessment of the dysexecutive syndrome (BADS):81点、平均下の評価であった。ADL/FIM は81/128点で、発症9ヵ月後退院となった。退院後、少量のL-dopa 100mg/日、1x 開始、見当識・注意・記憶・音声増大などの訓練を継続し、ときに笑顔を示すなど表情変化がみられている。CAT、CASなどで注意・意欲など改善傾向がみられ、新Stroop test; 選択性注意は課題1~4での改善し、語流暢性課題における文字流暢・意味流暢性課題においても改善を認めた。発症1年後、病前自宅から10分程度の自家用車通勤で軽作業に従事されていたが、注意障害などのため車の運転は危険性があり、自転車通勤での職場復帰を目指している。

まとめ; 卵巣奇形腫関連のNMDAR発症後7ヵ月の時点において、自発性・意欲の重度障害を認め、CAT、CAS、新Stroop testなどの注意・意欲検査においてそれらを裏づける所見がみられ前頭葉機能低下を示唆した。少量のL-dopaとバルプロ酸を経口投与、およびコミュニケーション・注意・情報処理などのST・OT訓練を継続し、発症1年後なお自発性・注意・意欲のなさのため職業復帰が困難な状況である。

D. 考察

2008年、高橋による成人期発症の非傍腫瘍性非ヘルペス性辺縁系脳炎 (NPNHALE) 86例

を対象とした主として急性期病院退院時の後遺症の検討では、ADL障害・精神症状・てんかん発作・知的障害・運動障害が約30%の症例にみられるのに対し、記憶障害は63.2%に見られ、他の障害に比べて記憶障害が高頻度と報告している。

今回のNHALEとNMDARの比較では、3ヵ月と1年後に分けて解析し、各障害の頻度についてNHALEにおける記憶障害の頻度は70%以上を示し、ほぼ同様な成績であった。一方、NMDARの3ヵ月で全般障害例の頻度が高く、1年後精神・知的・記憶障害が残る傾向を示している。障害の程度については、NHALEとNMDAR両群間の統計的比較において、NHALEで3ヵ月と1年で差がなく経過良好な点を裏付けている。一方、NMDAR 3ヵ月群では、NHALE群に比べ重度障害されるも1年で有意な改善を示した。卵巣奇形腫摘出などを含めた免疫療法の治療の進歩を反映している可能性がある。

先に、我々はNHALEの2例および卵巣奇形腫合併のNMDARの1例の後遺症を、知能、記憶、ADL/FIMを中心に発症から1~2年にかけて、詳細な神経心理学的評価を報告した。NHALEの2例では純粋健忘症候群、痙攣発作が残存する1症例、健忘症候群に加え知的機能の低下、下肢麻痺などの廃用症候群を示す1症例、NMDAR脳炎において記憶障害は目立たず、全般的知的機能の低下、脱抑制、幼児化、下肢麻痺などの廃用症候群を呈していた。NHALEで健忘を主体とした後遺症、NMDARにおいて全般知的機能低下が特徴的であり、今回の厚生労働省 急性脳炎・脳症研究班に症例登録されたNHALE19例、NMDAR13例の解析とはほぼ一致した結果とも言える。

さて、今回提示した34歳のNMDAR女性例では、急性期離脱後7ヵ月の時点より人格・性格変化での自発性・意欲低下が明らかになり、注意・意欲など前頭葉機能低下を認めた。卵巣奇形腫に伴ったNMDARの25%が辺縁系に主座を有し、病期分類において前駆期、精神病期、無反応期、不随意運動期、回復期などに分類されており、精神病期につづき自発運

動や発語が乏しい無反応期を経て不随意運動期へ移行するとされる。本例の場合、急性期を離脱している点で無反応期とは異なると考えられる。急性期の卵巣奇形腫摘出などを含む免疫学的治療により転帰良好な症例が増加しているものの急性期異常言動の頻度の高い点を考慮すると、これらの症例群における情動・人格異常の後遺症は注目する必要がある。

ヘルペス脳炎では、一般的に発症1年後より後遺症へ移行するが、記憶障害・てんかん発作などとともに情動・人格変化の後遺症が注目されている。ヘルペス脳炎において発症数年後に多幸的性格や怒りっぽくなる、暴力的行為などが進行している症例の記載がみられる。佐藤らは、扁桃体病変を呈したヘルペス脳炎例において感情・認知障害に対するL-dopa投与で改善した症例を報告し、扁桃体前部帯状回・内側前頭前皮質との関連を示唆した。今回呈示したNMDAR症例において、高度な自発性・意欲の低下に対し、少量のL-dopaの反応がみられた点類似した病態が推察される。

E. 研究発表

表1 NHALEとNMDAR脳炎との後遺症の頻度

	Barthel	てんかん	精神	知的	記憶	運動
NHALE1 n=17	35.3%	35.3%	29.4%	35.3%	70.6%	35.3%
NHALE2 n=5	40%	20%	20%	60%	80%	60%
NMDAR1 n=9	66.7%	55.6%	66.7%	77.8%	88.9%	66.7%
NMDAR2 n=7	28.6%	28.6%	57.1%	71.4%	71.4%	14.3%

Barthel score 0-20; てんかん0-4; 精神 0-2; 知能 0-5; 記憶 0-2; 運動 0-3

NHALE1: 3ヵ月; NHALE2:1年; NMDAR1:3ヵ月; NMDAR2: 1年

1. 論文発表

1. 庄司紘史、ウイルス性脳炎、金澤一郎他編、今日の診断指針 第6版、p1299-1303、東京、医学書院、2010年。
2. 庄司紘史、ウイルス性脳炎、田村晃他編、EBMに基づく脳神経疾患の基本治療指針 第3版、p377-383、東京、Medical View社、2010年。
3. 為数哲司、庄司紘史、新福尚隆、松尾充、重症度に応じたアルツハイマー病患者の言語理解の特徴、老人精神医学、2010; 21:1121-1128。
4. 為数哲司、庄司紘史、アルツハイマー病患者の言語理解の年次変化について、国際医療福祉大学福岡リハビリテーション学部・看護学部紀要、2010; 6:13-19。
5. 庄司紘史、為数哲司、金子めぐみ、村岡範祐、小池文彦、田畑絵美、高橋幸利、非ヘルペス性辺縁系脳炎・周辺疾患の後遺症の研究、国際医療福祉大学福岡リハビリテーション学部・看護学部紀要、2010; 6:7-12。
6. 庄司紘史、非ヘルペス性辺縁系脳炎の臨床、Brain & Nerve 2010; 62: 853-860。
7. 庄司紘史、全身症候と神経症候、Clinical Neuroscience 2010; 28: 254-256。
8. 庄司紘史、神経感染症の分類と診断、からだの科学、2010; 265: 120-124。
9. 庄司紘史、遠藤智代子、田中薫ら、ヘルペス脳炎/非ヘルペス性急性辺縁系脳炎、内科、2010; 105:152-155。

F. 知的財産権の出願登録状況

現時点でなし。

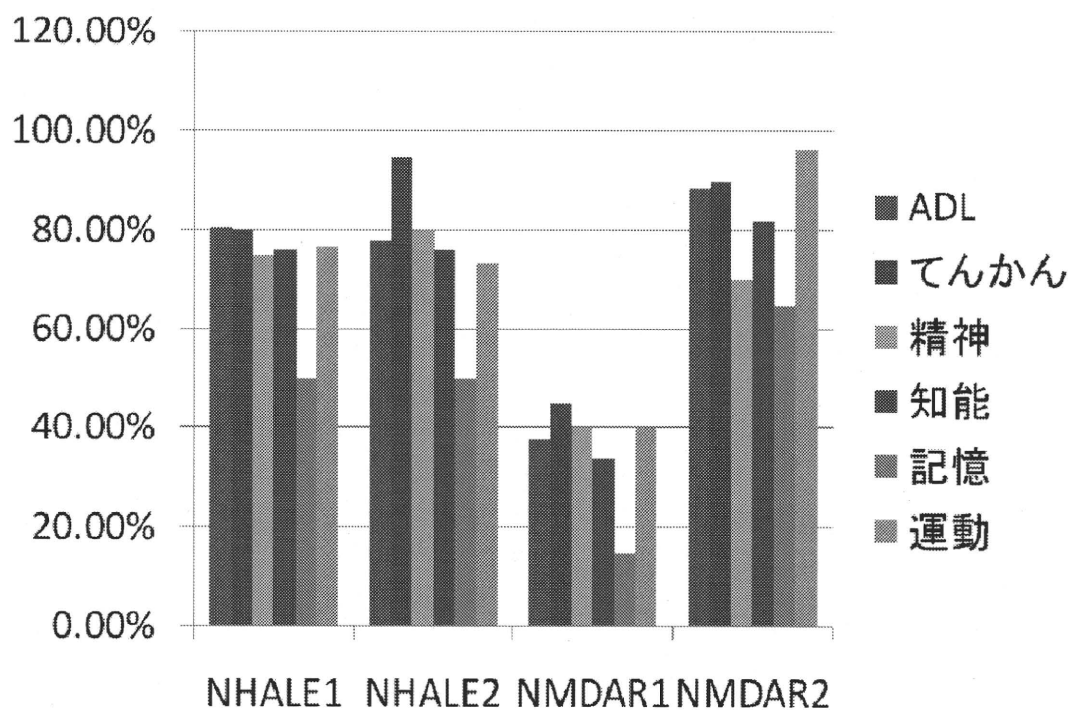
表2 NHALEとNMDAR脳炎との後遺症比較 (平均/満点%)

	Barthel	てんかん	精神	知的	記憶	運動
NHALE1 n=17	16.1 (80.5)	3.2 (80)	1.5 (75)	3.8 (76)	1 (50)	2.3 (76.7%)
NHALE2 n=5	15.6 (78)	3.8 (95)	1.6 (80)	3.8 (76)	1 (50)	2.2 (73.3%)
NMDAR1 n=9	7.6 (38)	1.8 (45)	0.8 (40)	1.7 (34)	0.3 (15)	1.2 (40%)
NMDAR2 n=7	17.7 (88.5)	3.6 (90)	1.4 (70)	4.1 (82)	1.3 (65)	2.9 (96%)

Barthel score 0-20; てんかん0-4; 精神 0-2; 知能 0-5; 記憶 0-2; 運動 0-3

NHALE1: 3ヵ月; NHALE2:1年; NMDAR1:3ヵ月; NMDAR2: 1年

図1. NHALE/NMDARの後遺症比較 (平均/満点%)



NHALE1: non-herpetic acute limbic encephalitis 3ヵ月, NHALE2: 1年,

NMDAR1: 抗N-methyl-D-aspartate receptor脳炎3ヵ月, NMDAR2: 1年

抗NMDA型グルタミン酸受容体抗体の作用機序の検討

主任研究者 高橋 幸利^{1,2}

独立行政法人国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター臨床研究部長

研究要旨

抗GluRε2抗体陽性脳炎患者髄液のNMDA型GluR複合体内在化に関与する成分を明らかにするために、抗GluRε2抗体陽性髄液およびそのIgG分画を用いて、アポトーシスへの影響を検討した。

培養ラット胎児神経細胞の3DIVに血清培地から無血清培地へ変更し、患者髄液あるいは患者髄液由来IgGを加え、7DIVと10DIVに ApopLadder EX（タカラバイオMK600）を用いて培養細胞からDNAを分離し、Agilent 2100 バイオアナライザーにてDNAラダー形成を判定した。

抗GluRε2抗体陽性非ヘルペス性急性辺縁系脳炎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。

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎患者髄液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。

研究協力者：西村成子¹、高尾恵美子¹、笠井理沙¹、山崎悦子¹、最上友紀子¹、福山哲広¹、井上有史¹（1国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター、2岐阜大学医学部小児病態学）

A. 研究目的

2002年に我々はNMDA型GluRε2（NR2B）に対する抗体（抗GluRε2抗体）をRasmussen症候群および辺縁系脳炎を含む急性脳炎の血清・髄液中に見出し、2007年にDalmauらが卵巣奇形腫を伴う急性辺縁系脳炎においてNMDA型GluR複合体（NR1+NR2AまたはNR2B）の細胞表面立体構造を抗原とする自己抗体を報告し、抗GluR抗体と急性脳炎との関係が注目されるところとなった。

2008年、Dalmauらは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）症例を含む抗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（GluRε1）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、患者髄液が、培養神経細胞のスパインを可逆的に減少させることを報告した。当研究班の森らも、抗GluRε2抗体陽性脳炎患者髄液によるNMDA型GluR複合体の温度依存性内在化を見出している。

今回我々は抗GluRε2抗体陽性脳炎患者髄液のどの成分が内在化に関与するかを明らかにするために、抗GluRε2抗体陽性髄液のIgG分画を用いて、興奮毒性アポトーシスへの影響を検討した。

B. 研究方法

【対象】抗GluR抗体検索目的で静岡てんかん・神経医療センターに依頼のあった脳炎例の中で、急性脳炎・脳症と診断され抗GluRε2抗体陽性の髄液を用いた。

【方法】

1. 培養ラット胎児神経細胞の調製：妊娠ラッ

ト（ウイスターラット、日本SLC）より胎生15日目の胎児を取り出し断頭、脳を取り出し大脳半球の懸濁液を作成し、三種類のステンレスメッシュ（150、75、53 μ m）で濾過した後、血清培地にて培養した。

2. 培養ラット胎児神経細胞の抗体染色：Anti-neurofilament, medium, 160kDa, mouse-mono（フナコシ、GTX27256）、Anti-GFAP, mouse-mono（フナコシ、MAB360）、Anti-CD68, mouse-mono（フナコシ、MS397-PO）による免疫染色、およびHE核染色を行った。
3. Staurosporineによるアポトーシス：Staurosporine, 3 μ MおよびCaspase inhibitor（Z-VAD-FMK）, 50 μ Mを用いて行った。
4. Caspase-3活性：CaspACE assay system, colorimetric（Promega G7351）を用いた。
5. アポトーシスの検討：培養ラット胎児神経細胞の3DIVに血清培地から無血清培地へ変更し、患者髄液（髄液0.2ml+培養液1.8ml）あるいは患者髄液由来IgG（髄液0.2ml由来IgG分画+培養液1.8ml）を加え、7DIVと10DIVにApopLadder EX（タカラバイオMK600）を用いて培養細胞からDNAを分離し、Agilent 2100 バイオアナライザーにてDNAラダー形成を判定した。

（倫理面への配慮）

静岡てんかん・神経医療センター倫理委員会にて承認された「自己免疫介在性脳炎・脳症に関する多施設共同研究2011」の方法により同意を得た患者髄液を用いた。動物実験は、「ラスマッセン症候群等の自己免疫介在性中枢神経系疾患に関する研究」により動物実験委員会から承認された方法により行った。

C. 研究結果

1. 培養ラット胎児神経細胞の特徴：4DIVでの免疫染色はneurofilament、GFAP、CD68が陽性であったが、7DIVではneurofilament、GFAPが陽性でCD68は染まらなかった。11DIVではneurofilament、GFAPが陽性であるが、

GFAP染色では染色性が低下した（図1）。

2. Staurosporineによる培養ラット胎児神経細胞のアポトーシス：培養ラット胎児神経細胞はStaurosporineを3DIVに添加することによりCaspase-3 活性の増加、DNAラダー形成の増加が起こり、Caspase inhibitor（Z-VAD-FMK）によりDNAラダー形成が抑制された（図2）。Staurosporine添加により培養液のLDHの増加が経時的にみられたが、7DIVまでは対照と同レベルで、Glutamateの濃度も同レベルであった。
3. 培養ラット胎児神経細胞の自然アポトーシス：培養ラット胎児神経細胞は、自然経過の中で10DIV以降徐々にDNAラダー形成を認め、培養上清のLDHも上昇した（図3）。
4. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎患者髄液による培養ラット胎児神経細胞のアポトーシスへの影響：非ヘルペス性急性辺縁系脳炎患者（LE-1）の髄液（IgG型抗GluR ϵ 2抗体イムノブロット陽性）を3DIVに加えた場合、7DIVでは対照に比べてDNAラダー形成はやや少ないが、10DIVではDNAラダー形成が著増していた。LE-1の髄液中のIgG分画を3DIVに加えた場合、7DIVおよび10DIVともにDNAラダー形成が抑制されていた（図4）。また培養上清のLDH濃度は、髄液を加えた場合には対照に比べて差が見られなかったが、IgG分画を加えた場合には対照に比べてLDH濃度は低値であった。非ヘルペス性急性辺縁系脳炎患者（LE-4）の髄液（抗GluR ϵ 2抗体、抗GluR ϵ 1抗体ELISA陽性）を3DIVに加えた場合、7DIVでは対照に比べてDNAラダー形成はやや少ないが、10DIVではDNAラダー形成が著増していた。LE-1の髄液中のIgG分画を3DIVに加えた場合、7DIVでは差がないが、10DIVではDNAラダー形成が抑制されていた（図5）。また培養上清のLDH濃度は、髄液を加えた場合、IgG分画を加えた場合ともに対照に比べてわずかにLDH濃度は高値であった。

D. 考察

今回の抗GluR2抗体陽性非ヘルペス性急性辺縁系脳炎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。このことから非ヘルペス性急性辺縁系脳炎患者髄液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GluR2抗体・抗GluR1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-1 β 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6)。

一方、SLE患者の血清抗ds-DNA抗体 (IgG分画) は、GluR2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非ヘルペス性急性辺縁系脳炎患者髄液およびその成分の抗GluR抗体の作用を明らかにしたい。

E. 結論

抗GluR2抗体陽性非ヘルペス性急性辺縁系脳炎患者髄液の成分である抗GluR2抗体・抗GluR1抗体などが、NMDA型GluR複合体を内在化させ、グルタミン酸やサイトカインなどによる

NMDA型GluR興奮毒性誘導を抑制し、その予後を改善している可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Sakuma H, Awaya Y, Shiomi M, Yamanouchi H, Takahashi Y, Saito Y, Sugai K, Sasaki M., Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS): a peculiar form of childhood encephalitis., *Acta Neurol Scand.* 2010 Apr;121(4):251-6. Epub 2009 Dec 17.
2. Kashihara K, Ohno M, Takahashi Y. Twenty-one-year course of adult-onset Rasmussen's encephalitis and bilateral uveitis: case report. *J Neurol Sci.* 2010 Jul 15; 294(1-2): 127-30.
3. Ayako Muto, Hirokazu Oguni, Yukitoshi Takahashi, Yukiyoshi Shirasaka, Yukio Sawaishi, Tamami Yano, Toru Hoshida, Hitoshi Osaka, Satoru Nakasu, Noriyuki Akasaka, Kenji Sugai, Akie Miyamoto, Satoru Takahashi, Motomasa Suzuki, Iori Ohmori, Shin Nabatame, Makiko Osawa, Nationwide survey (incidence, clinical course, prognosis) of Rasmussen's encephalitis, *Brain Dev.* 2010 Jun; 32(6): 445-53. Epub 2009 Nov 25.
4. Yoshikawa T, Asano Y, Takahashi Y, Detection of DNA of six human herpesviruses in the cerebrospinal fluid of immunocompetent non-herpetic acute limbic encephalitis patients. *Microbiol Immunol.* 2010; 54(8): 471-474.
5. Naoko Tachibana, Takashi Shirakawa, Keiko Ishii, Yukitoshi Takahashi, Keiko Tanaka, Kunimasa Arima, Takuhiro Yoshida, Shu-ichi Ikeda, Expression of various glutamate receptors including *N*-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) in an ovarian teratoma removed from a young female with anti-NMDAR encephalitis, *Internal Medicine*, 2010; 49: 2167-2173.
6. Nahoko Kaniwa, Yoshiro Saito, Michiko Aihara, Kayoko Matsunaga, Masahiro Tohkin, Kouichi Kurose, Hirokazu Furuya, Yukitoshi Takahashi, Masaaki Muramatsu, Shigeru Kinoshita, Masamichi Abe, Hiroko Ikeda, Mariko Kashiwagi, Yixuan Song, Mayumi Ueta, Chie Sotozono, Zenro Ikezawa, Ryuichi Hasegawa, for the JSAR research group8, *HLA-B*1511* is a risk factor for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients, *Epilepsia* 2010; 51:2461-2465. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02766.x.
7. Kana Tojo, Kazuhito Nitta, Wataru Ishii, Yoshiki Sekijima, Hiroshi Morita, Yukitoshi Takahashi, Shu-ichi Ikeda, A young man with anti-NMDAR encephalitis following Guillain-Barré syndrome, *Case Rep Neurol* 2011; 3: 7-13.
8. Taku Hatano, Yoshiaki Shimada, Ayako Kono, Shin-ichiro Kubo, Kazumasa Yokoyama, Asako Yoritaka,

- Toshiki Nakahara, Yukitoshi Takahashi, Nobutaka Hattori, Atypical Miller Fisher syndrome associated with glutamate receptor antibodies. *BMJ Case Reports* 2011; doi:10.1136/bcr.08.2010.3228.
9. Yukitoshi Takahashi, Hisashi Mori, Masayoshi Mishina, Masahiko Watanabe, Naomi Kondo, Jiro Shimomura, Yuko Kubota, Kazumi Matsuda, Katsuyuki Fukushima, Naohide Shiroma, Noriyuki Akasaka, Hiroshi Nishida, Atsushi Imamura, Hiroo Watanabe, Nobuyoshi Sugiyama, Makoto Ikezawa, Tateki Fujiwara, Autoantibodies to NMDA-type GluR ϵ 2 in patients with Rasmussen's encephalitis and chronic progressive epilepsy partialis continua, *Epilepsia* in press.
 10. Keiko Shimojima, Chitose Sugiura, Hiroka Takahashi, Mariko Ikegami, Yukitoshi Takahashi, Kousaku Ohno, Mari Matsuo, Kayoko Saito, Toshiyuki Yamamoto, Genomic copy number variations at 17p13.3 and epileptogenesis, *Epilepsy Research*, in press.
 11. Yuki NOMURA, Michiko AIHARA, Setsuko MATSUKURA, Yuko IKEZAWA, Takeshi KAMBARA, Yukoh AIHARA, Yukitoshi TAKAHASHI, Zenro IKEZAWA, Evaluation of serum cytokines levels in toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome in compared with other delayed-type adverse drug reactions, *The Journal of Dermatology*, in press.
 12. 高橋幸利、最上友紀子、高山留美子、神経疾患と抗 NMDA 型グルタミン酸受容体抗体、*Clinical Neuroscience* 2010; 28(4): 364-365.
 13. 高橋宏佳、高橋幸利、美根 潤、向田壮一、池上真理子、池田浩子、大谷英之、下村次郎、久保田裕子、藤原建樹、Dravet 症候群における Topiramate の治療効果、*脳と発達*、2010; 42: 273-276.
 14. 野口佐綾香、加賀佳美、高橋幸利、青柳閣郎、中村幸介、神谷裕子、中根貴彰、金村英秋、杉田完爾、相原正男、神経節神経腫による傍腫瘍症候群(抗 GluR ϵ 2 抗体陽性)と考えられた反復性小脳失調症の一例、*脳と発達*、2010; 42: 297-301.
 15. 高橋幸利、最上友紀子、高山留美子、池田浩子、今井克美、*辺縁系脳炎とグルタミン酸受容体抗体*、*Brain and Nerve*、2010; 62 (8) : 827-837.
 16. 高橋幸利、伊藤智城、白井大介、木村暢佑、木村記子、須佐史信、那須裕郷、福山哲広、最上友紀子、高山留美子、池田浩子、今井克美、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎、*小児科診療*、2010; 73: 2149-2154.
 17. 高橋幸利、伊藤智城、白井大介、*神経疾患と分子マーカー*、3.脳炎、*Clinical Neuroscience* 2010; 28(12):1392-1395.
 18. 高橋幸利、伊藤智城、白井大介、木村暢佑、木村記子、須佐史信、那須裕郷、山口解冬、福山哲広、村上智彦、自己免疫が関わる脳炎・脳症、*小児科*、2010; 51(12): 1737-1748.
 19. 池田浩子、重松秀夫、今井克美、久保田裕子、久保田英幹、高橋幸利、井上有史、藤原建樹、ミオクローニク てんかんの長期経過、*脳と発達*、2011; 43 (1) : 14-18.
 20. 白井大介、満田直美、細川卓利、藤枝幹也、高橋幸利、脇口宏、*髄液中抗グルタミン酸受容体 δ 2 および ϵ 2 抗体陽性で転換性障害を合併した遷延性小脳失調症の1例*、*脳と発達*、2011; 43 (1) : 41-45.
 21. 庄司紘史、為数哲史、金子めぐみ、村岡範裕、小池文彦、田畑絵美、高橋幸利、非ヘルペス性辺縁系脳炎・周辺疾患の後遺症の研究、*国際医療福祉大学福岡リハビリテーション学部・福岡看護学部紀要*、2010; 6:7-12.
 22. 浜野宣行、高橋幸利、岡本明久、三木博和、阪本幸世、西憲一郎、中尾慎一、新宮興、*誤嚥性肺炎を併発した非腫瘍性急性辺縁系脳炎の1症例*、*日本集中治療医学会雑誌*、2010; 印刷中.
 23. 高橋宏佳、今井克美、高山留美子、美根 潤、大谷早苗、池田浩子、久保田裕子、高橋幸利、井上有史、藤原建樹、*修正ケトン食が著効した部分発作とスパズムの複合発作を有するてんかんの一小児例*、*脳と発達*、印刷中.
 24. 齊藤利雄、斎藤朋子、高橋幸利、穀内洋介、藤村晴俊、*脳MRIで大脳基底核、視床枕、後頭・側頭葉皮質病変を呈し、抗グルタミン酸受容体抗体が陽性であった若年女性脳炎の1例*、*臨床神経学*、印刷中.
 25. 高橋幸利、伊藤智城、白井大介、木村暢佑、須佐史信、那須裕郷、福山哲広、藤原由美、村上智彦、山口解冬、高山留美子、大谷英之、最上友紀子、池田浩子、今井克美、重松秀夫、*けいれんを主症状とするてんかん*、*小児内科*、2011; 43: 印刷中.
 26. 高橋幸利、山崎悦子、最上友紀子、高尾恵美子、笠井理沙、西村成子、*脳炎と興奮毒性、細胞傷害性T細胞、Neuroinfection*、2011; 印刷中.
 27. 高橋幸利、伊藤智城、白井大介、木村暢佑、須佐史信、那須裕郷、福山哲広、藤原由美、村上智彦、山口解冬、最上友紀子、高山留美子、池田浩子、今井克美、*急性辺縁系脳炎、小児科診療*、2011; 74 (6) 、印刷中.
 28. 高橋幸利、久保田裕子、池田浩子、高山留美子、最上友紀子、池上真理子、向田壮一、大谷英之、大谷早苗、美根潤、重松秀夫、今井克美、*小児難治てんかん症例におけるLamotrigineの併用使用経験*、*日本小児科学会誌*、印刷中.
 29. 山本吉章、高橋幸利、西村成子、幾見泰洋、三島信行、賀川義之、*CYP2C9およびCYP2C19のSNP迅速測定法の開発と小児てんかん患者への臨床応用*、*YAKUGAKU ZASSHI*、印刷中.
- ## 2. 学会発表
1. 仲村卓郎、嶺間博隆、桑江涼子、下地圭、砂川信、宮里善次、玉那覇榮一、比嘉千明、高橋幸利、内藤悦雄、*回復期に髄液乳酸値の上昇を認めた Leigh 脳症の1例*、第113回日本小児科学会学術集会、2010年4月23日～25日、盛岡.
 2. 古山秀人、岡嶋真紀、横堀雄太、椿淳子、岡嶋覚、中山承代、澤田博行、高橋幸利、*精神神経症状に抑肝散が有効であった辺縁系脳炎の1例*、第113回日本小児科学会学術集会、2010年4月23日～25日、盛岡.
 3. 高橋幸利、美根潤、最上友紀子、池上真理子、高山留美子、向田壮一、池田浩子、久保田裕子、今井克美、*インフルエンザ脳症後てんかんの免疫病態の検討：髄液サイトカインについて*、第113回日本小児科学会学術集会、