

Fatal hemophagocytic lymphohistiocytosis in an extremely-low-birthweight infant

Atsushi Uchiyama,^{1,2} Satoshi Kusuda,¹ Shinsaku Imashuku,³ Izumi Sakuma,¹ Chika Yamasaki,¹ Takashi Ichiyama⁴ and Hiroshi Nishida¹

¹Maternal and Perinatal Center, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, ²Division of Neonatology, Prefectural Gifu Hospital, Gifu, ³Division of Pediatrics, Takasago-Seibu Hospital, Hyogo, and ⁴Department of Pediatrics, Yamaguchi University, Yamaguchi, Japan

Key words extremely-low-birthweight infant, hemophagocytic lymphohistiocytosis, preterm infant.

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is characterized as a disorder of inappropriate proliferation of lymphocytes and macrophages, leading to multi-organ failure. HLH consists of two forms. The primary and familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL), inherited as an autosomal recessive trait, is typically seen during infancy and early childhood and is almost invariably fatal without appropriate management. A secondary form of HLH occurs mostly associated with viral or other infections in apparently immune-competent hosts, or with collagen diseases or malignant tumors in patients associated with immune dysfunction.^{1,2} Both types of HLH may develop during the neonatal period, but reports of preterm HLH infant cases are very rare.²⁻¹⁰ Although the new diagnostic criteria for HLH have been recently proposed in the HLH-04 protocol,¹ there remains a difficulty in diagnosing HLH in preterm infants, especially in extremely-low-birthweight infants (ELBWI). We present here an ELBWI with trigger-unknown fatal HLH and discuss the diagnostic difficulties in such subjects.

Case report

A male infant was born to a 30-year-old mother by emergency cesarean section at 24 weeks of gestational age due to premature rupture of the membranes with a suspicion of intrauterine infection. He was the first boy of healthy and unrelated parents. His birthweight was 596 g, and his Apgar score was 1 at 1 min and 4 at 5 min. Although respiratory support with mechanical ventilation was needed over 1 month due to a development of chronic lung disease, his general condition was stable. On his 37th day of life, he suddenly developed lethargy, followed by pale skin color and peripheral coldness. His postconceptional age was 29 weeks with a bodyweight of 812 g. A blood gas analysis showed pH of 7.036, partial pressure of carbon dioxide (PCO₂) of 96.6 mmHg, base excess of -8.0 mEq/L, and bicarbonate (HCO₃⁻) of 25.3 mEq/L. His complete blood cell count showed red blood

cells, $3.08 \times 10^6/\text{mm}^3$, hemoglobin, 9.0 g/dL, hematocrit, 28.2%, white blood cells, $9.33 \times 10^3/\text{mm}^3$, and platelet, $10.3 \times 10^4/\text{mm}^3$. Hepatic transaminases were not elevated at that time. Intravenous antibiotics were started to treat presumptive sepsis. The ultrasonography showed neither intracranial hemorrhage nor bleeding into the abdominal cavity. Metabolic acidosis and hyperkalemia due to anuric state progressed in association with diffuse edemas and marked abdominal distension. We were unable to determine whether or not the patient had splenomegaly. Eight hours after the onset of symptoms, blood gas analysis showed pH of 6.926, pCO₂ of 54.8 mmHg, base excess of -21.7 mEq/L, and HCO₃⁻ of 11.1 mEq/L. Anemia and thrombocytopenia progressed, and hemoglobin concentration and platelet count decreased to 4.3 g/dL and $5.3 \times 10^4/\text{mm}^3$, respectively. The patient died 47 hours from the disease onset. Cerebrospinal fluid investigation was not performed. It should be noted that his body temperature was normal during the entire clinical course. Permission for autopsy was not obtained, however it was possible to examine blood samples obtained at the final moments of the patient's life. The data showed significantly elevated aspartate aminotransferase (4408 U/L), alanine aminotransferase (348 U/L), lactate dehydrogenase (17 360 U/L), serum ferritin (151 466 ng/mL, normal 30-490 ng/mL), and soluble interleukin (IL)-2 receptor (1750 U/mL, normal 220-530 U/mL). C-reactive protein and triglyceride (14 mg/dL) were within normal ranges. The concentrations of serum cytokines were measured and each reference range was according to the manuscript.¹¹ Serum IL-6 and IL-10 were increased enormously up to 94 244 pg/mL (normal <19.9 pg/mL) and 570 pg/mL (normal <14.2 pg/mL), respectively. Values of serum IL-2, IL-4, interferon (IFN)- γ , and tumor necrosis factor- α were 3.4 pg/mL (normal <4.5 pg/mL), 2.6 pg/mL (normal <15.0 pg/mL), 16.7 pg/mL (normal <42.9 pg/mL), and 13.4 (normal <11.1 pg/mL) pg/mL, respectively. Peripheral blood smears were found to show numerous vacuolated hemophagocytes (Fig. 1). Upon retrospective re-examination, hemophagocytes were also detected in the peripheral blood smear at the disease onset. These results strongly supported the diagnosis of HLH, nearly fulfilling the recently proposed diagnostic criteria:¹ definitely four of the eight requirements plus evidence of hypercytokinemia. Regarding possible triggering factors, no bacteria were isolated from cultures of

Correspondence: Atsushi Uchiyama, MD PhD, Maternal and Perinatal Center, Tokyo Women's Medical University, 8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8666, Japan. Email: auchiyama12@boshi.twmu.ac.jp

Received 25 February 2006; revised 1 February 2009; accepted 5 August 2009.

doi: 10.1111/j.1442-200X.2010.03074.x

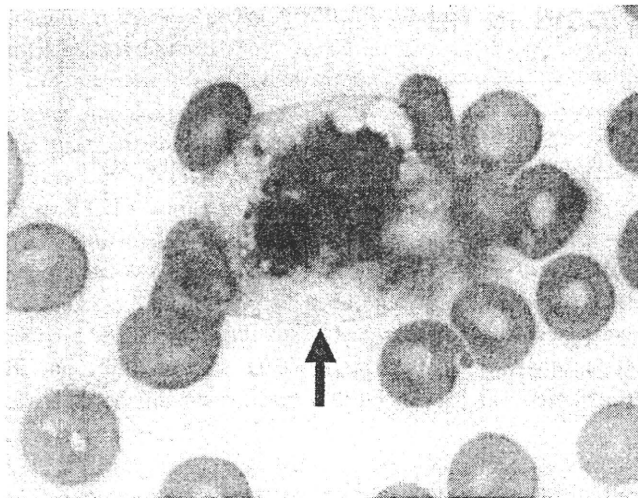


Fig.1 Vacuolated hemophagocyte shown by solid arrow detected in peripheral blood.

the blood, throat swab or stools. Serum antibodies were negative for adenovirus type 7, parvovirus B19, herpes simplex, cytomegalovirus, and Epstein-Barr virus. Polymerase chain reaction testing was carried out and no viral DNA for parvovirus B19, herpes simplex, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, or enteroviruses was detected in his serum.

Discussion

Patients in an immunosuppressed state are known to be at risk of developing HLH.² Although preterm infants are potentially in an immunocompromised condition and thought to be more likely to develop HLH, case reports of such subjects are rarely noted.²⁻¹⁰ We have collected a total of seven preterm HLH cases from the English-language medical literature, including the present case. Median gestational age and birthweight were 30 weeks (range; 24 to 33) and 1402 g (range; 596 to 2320), respectively (Table 1). Recently, new diagnostic criteria for HLH were shown.¹ The clinical and laboratory criteria, and molecular diagnosis are listed in Table 1. The diagnosis of HLH can be established if one of either (i) or (ii) below is fulfilled: (i) a molecular diagnosis consistent with HLH; (ii) five out of the eight criteria shown in Table 1 are needed to diagnose a case as HLH if the molecular diagnosis is not performed. Cytopenias greater than or equal to two cell lines were detected in all cases. Splenomegaly was shown in eight of the eleven cases. Hemophagocytosis was detected in nine of the eleven cases. On the other hand, other clinical and laboratory criteria were not shown in great detail. Most strikingly, fever was noted only in one of the eleven cases. Regarding fever, it is said that the pathways of febrile response are not well developed in premature infants.² Therefore, fever may not be a useful parameter in the diagnosis of preterm infants with HLH.

Establishing the diagnosis of HLH in preterm infants is indeed very difficult. The quantity of blood sampling is limited in these cases so uncommon procedures are sometimes utilized, such as bone marrow aspiration. Furthermore, neonatologists may not be

Table 1 Summary of clinical characteristics in eleven preterm infants with hemophagocytic lymphohistiocytosis

Clinical features	Patient No.											Present case
	1 ³	2 ³	3 ^{2,3}	4 ⁴	5 ⁵	6 ⁶	7 ⁷	8 ⁸	9 ⁹	10 ¹⁰		
Gestational age (weeks)	28	33	31	29	33	33	30	23	24	31		24
Birthweight (g)	1050	2320	1200	1402	1675	2190	1490	616	732	1990		596
Fever	No	Yes	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Splenomegaly	Yes	Yes	Yes	NA	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Not determined
Cytopenias	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Not determined
Hypertriglyceridemia/hypofibrinogenemia	No/NA	No/NA	No/NA	NA/NA	Yes/Yes	No/Yes	Yes/Yes	Yes/NA	Yes/Yes	NA/NA	NA/NA	No/Not determined
Hemophagocytosis	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Low or absent NK cell activity	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Yes	NA	NA	Not determined
Hyperferritinemia	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
High value of serum soluble IL-2 receptor	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Yes	NA	NA	Yes
Molecular diagnosis for FHL	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Yes	NA	No	No	Yes	Not determined

Reference ranges for laboratory tests were according to those of each article.

FHL, familial hemophagocytic lymphohistiocytosis; IL, interleukin; NA, data not available; NK cell, natural killer cell.

familiar with the diagnosis of HLH in preterm infants. Therefore, they may misread the symptoms of HLH as those of sepsis. In preterm infants who are unresponsive to antibiotics, together with cytopenias and splenomegaly, the differential diagnosis of HLH should be considered.

The pathophysiology of HLH is explained by hypercytokinemia.¹ However, no data were available for serum cytokine patterns in ELBWI with HLH. In the present case, we first determined the serum levels of various cytokines and discovered extremely elevated values of IL-6 and IL-10. On the other hand, a concentration of IFN- γ was within the normal range. This pattern is different from previously reported pediatric virus-associated HLH cases.¹² It remains to be determined whether this cytokine pattern is specific to HLH in ELBWI or if it is related with any specific infectious agents. Further studies are required to clarify the cytokine pattern in cases of ELBWI with HLH.

Regarding hemophagocytes, detection of activated macrophages on the peripheral blood smears may be helpful for diagnosing HLH, as previously reported in neonatal HLH cases⁴ and as confirmed in our case. Careful reading of the peripheral blood smear is important for the diagnosis of HLH in such subjects.

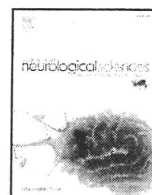
Although HLH, especially FHL, has been a fatal disease, survival with HLH has dramatically improved during the last decades.¹³ Therefore, it is important to be aware of the possibility of HLH in preterm infants, because the disease is treatable.⁹ As delayed diagnosis of HLH results in high mortality, neonatologists should keep in mind the possibility of the disease in any preterm infants showing cytopenias with splenomegaly being supported by laboratory work-ups for blood smear examination, serum ferritin, soluble IL-2 receptor, and, if possible, serum cytokines. Finally, for all preterm HLH infants, a differential diagnosis of FHL employing recent molecular diagnostic techniques is essential, even if no specific family history is present.⁴ Unfortunately, we did not perform molecular studies on the perforin or other responsible gene mutations to rule out hereditary disease in our case. We hope that our report may facilitate access to a prompt diagnosis and appropriate therapeutic measures for preterm infants with HLH.

Acknowledgments

We wish to thank Dr. T. Tanaka for providing data of serum enterovirus DNA analyses.

References

- 1 Janka GE, Schneider EM. Modern management of children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br. J. Haematol.* 2004; **124**: 4–14.
- 2 Aygun C, Tekinalp G, Gurgey A. Infection-associated hemophagocytic syndrome due to *Pseudomonas aeruginosa* in preterm infants. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2003; **25**: 665–67.
- 3 Aliefendioglu D, Aslan D, Tekinalp G, Gurgey A. *Pseudomonas* sepsis with neutrophagocytosis in a premature newborn. *Turk. J. Pediatr.* 2000; **42**: 328–30.
- 4 Imashuku S, Tanaka T, Togari H *et al.* Detection of hemophagocytes in blood smears in fatal disseminated neonatal herpes simplex virus infection. *Int. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2000; **6**: 425–28.
- 5 Levendoglu-Tugal O, Ozkaynak MF, LaGamma E, Sherbany A, Sandoval C, Jayabose S. Hemophagocytic lymphohistiocytosis presenting with thrombocytopenia in the newborn. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2002; **24**: 405–9.
- 6 Malloy CA, Polinski C, Alkan S, Manera R, Challapalli M. Hemophagocytic lymphohistiocytosis presenting with nonimmune hydrops fetalis. *J. Perinatol.* 2004; **24**: 458–60.
- 7 Rugolotto S, Marradi P, Balter R, Maccario R, Padovani EM, Locatelli F. Familial haemophagocytic lymphohistiocytosis: Survival of premature twin with immuno-chemotherapy and bone marrow transplantation from an HLA-identical unrelated donor. *Acta Paediatr.* 2005; **94**: 971–4.
- 8 Maruyama K, Koizumi T, Hirota J. Cytomegalovirus associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in a preterm infant. *Pediatr. Int.* 2006; **48**: 648–50.
- 9 Edner J, Rudd E, Zheng C *et al.* Severe bacteria-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in an extremely premature infant. *Acta Paediatr.* 2007; **96**: 1701–06.
- 10 Nitta A, Suzumura H, Watabe Y *et al.* Fetal hemophagocytic lymphohistiocytosis in a preterm infant. *J. Pediatr.* 2007; **151**: 98.
- 11 Ichiyama T, Morishima T, Isumi H, Matsufuji H, Matsubara T, Furukawa S. Analysis of cytokine levels and NF- κ B activation in peripheral blood mononuclear cells in influenza virus-associated encephalopathy. *Cytokine* 2004; **27**: 31–7.
- 12 Ohga S, Matsuzaki A, Nishizaki M *et al.* Inflammatory cytokines in virus-associated hemophagocytic syndrome. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1993; **15**: 291–98.
- 13 Henter JL, Horne A, Arico M *et al.* HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr. Blood Cancer* 2007; **48**: 124–31.



Short communication

Posterior reversible encephalopathy syndrome following measles vaccination

Tadanori Hamano ^{a,*}, Tomoko Takeda ^a, Hiroshi Morita ^a, Tomoko Muramatsu ^a, Makoto Yoneda ^a, Hirohiko Kimura ^b, Masaru Kuriyama ^a^a Second Department of Internal Medicine, Division of Neurology, University of Fukui, Fukui, Japan^b Department of Radiology, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui, Fukui, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 21 December 2009

Received in revised form 23 June 2010

Accepted 25 August 2010

Available online 17 September 2010

Keywords:

Measles vaccination

Posterior reversible encephalopathy syndrome

Magnetic resonance imaging

Myeloradiculoneuropathy

ABSTRACT

Due to recent domestic measles outbreaks in Japan, the Japanese government has mandated measles vaccination at ages 14 and 17 since April 2008. Since then, the number of people receiving measles vaccination has increased in Japan. Measles vaccination may cause serious neurological complications including encephalopathy, although the incidence is very low. We report here an adult case of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) and myeloradiculoneuropathy following measles vaccination. Brain MRI demonstrated typical findings of PRES, high intensity signals in the occipital lobes on FLAIR imaging, isointensity signals on diffusion weighted imaging, with an increase in the apparent diffusion coefficient (ADC). Vasoconstriction mainly in the posterior cerebral arteries was detected by MRA. Physicians should keep in mind the possible occurrence of PRES and myeloradiculoneuropathy following measles vaccination.

© 2010 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Measles is one of the best known neurotropic viruses. Postinfectious encephalopathy occurs in approximately 0.1% of patients with natural measles infection and shows a mortality rate of 10% to 20%. The majority of survivors have residual permanent CNS impairment. Measles vaccination also causes serious neurological complication including encephalopathy, though the incidence is very low at approximately 0.0001% [1]. Domestic measles outbreaks in Japan have occurred in 1998, 2001, 2006, and 2007 [2]. The Japanese government has mandated measles vaccination at the ages of 14 and 17 since April 2008. Since then, the number of people receiving measles vaccine has increased in Japan.

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is a disorder showing typical radiologic findings of bilateral gray and white matter abnormalities in the posterior regions of the cerebral hemispheres [3–8]. Typical clinical symptoms include headache, convulsion, loss of consciousness and visual disturbance. We report here an adult case of PRES and myeloradiculoneuropathy following measles vaccination.

2. Case report

A healthy 19-year-old university student received measles vaccination. After 8 h, she felt itching on the bilateral thighs, which gradually changed to pain. Over the next 3 days, pain with itching gradually expanded to include her back and four extremities, and she developed difficulty in handling chopsticks. Four days after the vaccination, the pain became severe, and spread over her whole body. Three of her school mates who underwent measles vaccination from the same lot also experienced similar itching of the thighs, however those cases were mild and subsided quickly.

Her blood pressure (BP) was 145/99 mmHg, which was higher than usual (90/60 mmHg). Pulse was regular at 78/min, and body temperature was 36.8 °C. Neurologically, the consciousness level was alert and she showed normal mentality. There were no meningeal irritation signs or symptoms, including headache. She did not show any abnormalities of the cranial nerves, including visual field and acuity. She showed mild to moderate weakness of the upper and lower extremities. Deep tendon reflexes were decreased in her four limbs with bilateral positive Chaddock signs. She showed disturbance of touch and pain sensations below the C6 level. However, vibratory sensations were normal. There was a decreased secretion of sweat below the T1 level. She also complained of difficulty in urination.

Laboratory studies of CSF showed elevated protein concentration (51 mg/dl) and IgG index (0.74; normal level <0.65) with a normal cell count. Serological tests for collagen diseases and anti-ganglioside antibodies were all negative.

* Corresponding author. Second Department of Internal Medicine, Division of Neurology, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui, 23-3 Matsuokashimoaizuki, Eiheiji-cho, Yoshida-gun, Fukui 910-1193, Japan. Tel.: +81 7776 61 3111x2300; fax: +81 776 61 8110.

E-mail address: hamano@u-fukui.ac.jp (T. Hamano).

Nerve conduction study demonstrated elongation of the distal latency of the F wave in the median nerve. Delayed motor conduction velocity in the tibial nerve and low amplitude of the sensory nerve action potential in the sural nerve were detected.

She presented with dysesthesia on the left side of her face and oral cavity on the 10th day after onset. To rule out the brainstem lesion, brain MRI was performed on the 12th day after onset. FLAIR imaging of brain MRI (GE-Signa, 3 T, repetition time/echo time 10002/121.3) demonstrated high intensity signals in the white matter of the bilateral occipital lobes (Fig. 1a). On diffusion weighted imaging, this lesion showed an iso-intense signal (Fig. 1b), with an increase in the apparent diffusion coefficient (ADC) indicating vasogenic edema rather than cytotoxic edema (Fig. 1c). MRS demonstrated a normal pattern, including an absence of lactate elevation. These findings were compatible with PRES. MRA showed narrowing of the posterior cerebral artery, indicating arterial vasoconstriction (Fig. 1d). Continuous arterial spin labeling (CASL) perfusion images were obtained as demonstrated by Kimura et al. [9]. The method was performed using arterial spin labeling with electromagnetically labeled arterial water used as a freely diffusible intrinsic tracer to demonstrate cerebral blood flow [9]. CASL imaging detected hypo-perfused regions in the bilateral occipital lobes with left side dominance (Fig. 1e arrow).

The patient received steroid pulse therapy (1 g/day) for 3 days beginning 11 days after onset. The neurological symptoms gradually subsided, and BP also returned to the usual levels (90/56 mmHg) within 3 days after steroid administration. MRI and MRA findings returned to normal after steroid therapy (Fig. 2a and b).

3. Discussion

Clinical, electrophysiological and MRI findings suggested PRES and myeloradiculoneuropathy. Guillain-Barré syndrome (GBS) following measles [10], rubella [11], influenza [12], and poliovirus vaccination have been reported. Along with the GBS-like symptoms, this patient showed neurological signs suggesting spinal cord involvement includ-

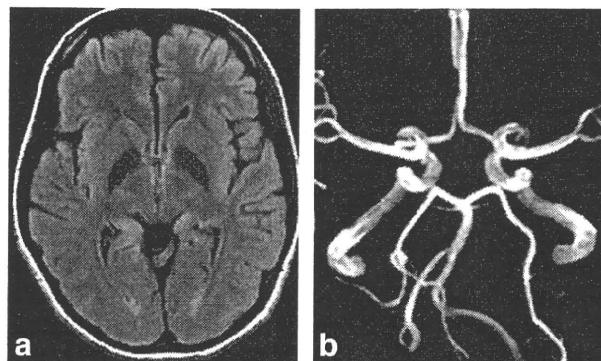


Fig. 2. After methylprednisolone pulse therapy, FLAIR imaging on MRI demonstrated that high intensity signals in the occipital lobes were improved (a). MRA demonstrated that vasoconstriction of posterior cerebral arteries was also improved (b).

ing sensory disturbances below the C6 level, and bilateral positive Chaddock signs. Mihara et al. reported post infectious myeloradiculoneuropathy mimicking GBS with cranial nerve involvement associated with human herpes virus 7 infection [13]. Actually, an autopsied case of inflammatory polyradiculoneuropathy with spinal cord involvement following hepatitis B vaccination [14] has been reported. The possibility of acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) was also suspected in this patient, but MRI findings in this patient were typical for PRES, and the interval between measles vaccination and onset was only 8 h. In cases of ADEM, it usually takes 2 days to 4 weeks after vaccination [15]. In fact, there are two similar reports of PRES occurring acutely during influenza A infection [16,17].

PRES has been induced under many conditions, e.g. transplantation [18], infection, including influenza A [16,17], sepsis, shock, toxemia, pregnancy, autoimmune disease [8], and chemotherapy. As one of the triggers of PRES in this patient, rapid change in BP due to autonomic dysfunction of myeloradiculoneuropathy induced by

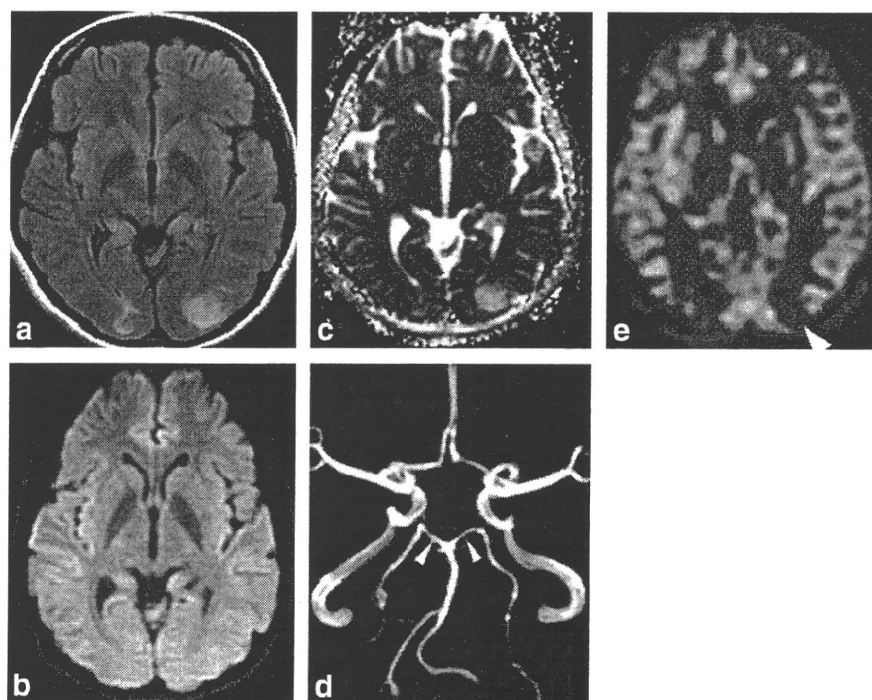


Fig. 1. FLAIR imaging (GE-Signa 3.0 T, repetition time/echo time: 10002/121.3) on MRI detected high intensity signals in the occipital lobes with left side dominance (a). Diffusion weighted imaging (repetition time/echo time: 6000/64.6) showed an iso-intense signal (b). However, increase in the apparent diffusion coefficient (c) was observed, indicating vasogenic, rather than cytogenic edema. These findings were compatible with posterior reversible encephalopathy syndrome. MRA showed vasoconstriction of the posterior cerebral arteries (d: arrow). Continuous arterial spin labeling (CASL) perfusion images detected hypo-perfused regions in the bilateral occipital lobes with left side dominance (e: arrow).

measles vaccination was suspected. Van Diest et al. reported a patient having both disturbances, GBS and PRES. The authors speculated that acute arterial hypertension, probably caused by autonomic dysfunction in the context of GBS, may have been the cause of PRES [7]. The authors also indicated that one other possibility was the influence of cytokines produced in the context of GBS, on permeability of the BBB.

Although the hemodynamic mechanisms underlying PRES are not yet clear, three theories have been proposed to date. 1) The current more widely accepted theory suggests that severe hypertension leads to failed autoregulation, subsequently causing hyperperfusion with endothelial injury/vasogenic edema. 2) The earlier, original theory suggests that hypertension or rapid BP change leads to cerebral autoregulatory vasoconstriction, ischemia and subsequent brain edema [3–5]. 3) More recently, it has been suggested that the immune system triggering with T-cell activation, endothelial activation, and T-cell trafficking, accompanying vasculopathy with vasoconstriction leads to sustained hypoperfusion and PRES edema [18]. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression was observed in reversible encephalopathy after cardiac transplantation [18]. In this case, reversible vasoconstriction mainly in the posterior cerebral arteries was detected by MRA, and hypoperfusion in the bilateral occipital lobes in the setting of BP elevation was detected by perfusion imaging using CASL. Based on these findings, the latter two theories are more likely, at least in this patient.

Aydin et al. reported a 9-year-old boy with PRES and Adie's pupil association that occurred after measles vaccination [6]. This patient presented with diminished deep tendon reflexes, with bilateral pyramidal signs, like our patient, but there was no description indicating any change in BP in that patient [6].

To our knowledge, this is the first report describing an adult case of PRES and myeloradiculoneuropathy following measles vaccination. Cases demonstrating neurological complications including PRES and myeloradiculoneuropathy following measles vaccination should be accumulated and carefully examined.

Acknowledgement

We are grateful to Mrs. M.Yamamoto for technical assistance.

References

- [1] Weibel RE, Caserta V, Benor DE, Evans G. Acute encephalopathy followed by permanent brain injury or death associated with further attenuated measles vaccines: a review of claims submitted to the National Vaccine Injury Compensation Program. *Pediatrics* 1998;101:383–7.
- [2] Gomi H, Takahashi H. Why is measles still endemic in Japan? *Lancet* 2004;364:328–9.
- [3] Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 2: controversies surrounding pathophysiology of vasogenic edema. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:1043–9.
- [4] Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 1: fundamental imaging and clinical features. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:1036–42.
- [5] Bartynski WS, Boardman JF. Catheter angiography, MR angiography, and MR perfusion in posterior reversible encephalopathy syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:447–55.
- [6] Aydin K, Elmas S, Guzes EA. Reversible posterior leukoencephalopathy and Adie's pupil after measles vaccination. *J Child Neurol* 2006;21:525–7.
- [7] Van Diest D, Van Goethem JW, Verduyssen A, Jadoul C, Cras P. Posterior reversible encephalopathy and Guillain-Barré syndrome in a single patient: coincidence or causative relation? *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109:58–62.
- [8] Tateishi Y, Iguchi Y, Kimura K, Aoki J, Uemura J, Shibasaki K. A case of autoimmune thyroid disease presenting posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neurol Sci* 2008;271:203–6.
- [9] Kimura H, Kado H, Koshimoto Y, Tsuchida T, Yonekura Y, Itoh H. Multislice continuous arterial spin-labeled perfusion MRI in patients with chronic occlusive cerebrovascular disease: a correlative study with CO₂ PET validation. *J Magn Reson Imaging* 2005;22:189–98.
- [10] Grose C, Spigland I. Guillain-Barré syndrome following administration of live measles vaccine. *Am J Med* 1976;60:441–3.
- [11] Nakayama T, Onoda K. Vaccine adverse events reported in post-marketing study of the Kitasato Institute from 1994 to 2004. *Vaccine* 2007;25:570–6.
- [12] Juurlink DN, Stukel TA, Kwong J, Kopp A, McGeer A, Upshur RE, et al. Guillain-Barré syndrome after influenza vaccination in adults: a population-based study. *Arch Intern Med* 2006;166:2217–21.
- [13] Mihara T, Mutoh T, Yoshikawa T, Yano S, Asano Y, Yamamoto H. Postinfectious myeloradiculoneuropathy with cranial nerve involvements associated with human herpesvirus 7 infection. *Arch Neurol* 2005;62:1755–7.
- [14] Sindern E, Schröder JM, Krismann M, Malin JP. Inflammatory polyradiculoneuropathy with spinal cord involvement and lethal outcome after hepatitis B vaccination. *J Neurol Sci* 2001;186:81–5.
- [15] Tenenbaum S, Chitnis T, Ness J, Hahn JS. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 2007;68:S23–36.
- [16] Bartynski WS, Upadhyaya AR, Petropoulou KA, Boardman JF. Influenza A encephalopathy, cerebral vasculopathy, and posterior reversible encephalopathy syndrome: combined occurrence in a 3-year-old child. *AJNR Am J Neuroradiol* Dec. 24 2009.
- [17] Bartynski WS, Upadhyaya AR, Boardman JF. Posterior reversible encephalopathy syndrome and cerebral vasculopathy associated with influenza A infection: report of a case and review of the literature. *J Comput Assist Tomogr* 2009;33:917–22.
- [18] Horbinski C, Bartynski WS, Carson-Walter E, Hamilton RL, Tan HP, Cheng S. Reversible encephalopathy after cardiac transplantation: histologic evidence of endothelial activation, T-cell specific trafficking, and vascular endothelial growth factor expression. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30:588–90.

神経疾患と抗 NMDA 型グルタミン酸受容体抗体

高橋幸利
たかはしゆきとし

国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター
臨床研究部長・小児科, 岐阜大学/小児病態学

最上友紀子
もがみ ゆきこ

国立病院機構
静岡てんかん・神経医療センター

高山留美子 同
たかやま るみこ

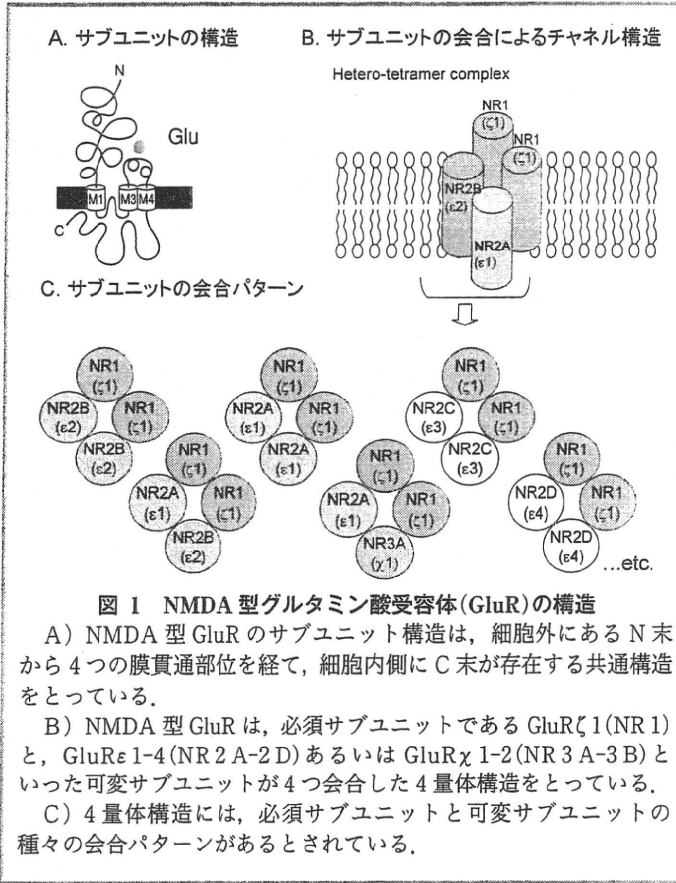


図 1 NMDA 型グルタミン酸受容体(GluR)の構造

A) NMDA 型 GluR のサブユニット構造は、細胞外にある N 末から 4 つの膜貫通部位を経て、細胞内側に C 末が存在する共通構造をとっている。
 B) NMDA 型 GluR は、必須サブユニットである GluR ζ 1(NR1) と、GluRe1-4(NR2A-2D) あるいは GluR χ 1-2(NR3A-3B) といった可変サブユニットが 4 つ会合した 4 量体構造をとっている。
 C) 4 量体構造には、必須サブユニットと可変サブユニットの種々の会合パターンがあるとされている。

- A) NMDA 受容体複合体に対する抗体(狭義の抗 NMDA 受容体抗体)
- ① [GluR ζ 1(NR1)+GluRe1(NR2A)] を抗原とする抗体
 - ② [GluR ζ 1(NR1)+GluRe2(NR2B)] を抗原とする抗体
- B) NMDA 受容体の各サブユニットに対する抗体
- ・全長サブユニットを抗原とする抗体
 - ③ 抗 GluRe2(NR2B) 抗体
 - ・サブユニットの各ドメインを抗原とする抗体
 - ④ 抗 GluR ζ 1(NR1)-NT 抗体
 - ⑤ 抗 GluR ζ 1(NR1)-CT 抗体
 - ⑥ 抗 GluRe2(NR2B)-NT2 抗体
 - ⑦ 抗 GluRe2(NR2B)-M3-4 抗体
 - ⑧ 抗 GluRe2(NR2B)-CT1 抗体

Methods
 ①②: Immuno-cytochemistry
 ③: Immuno-blot
 ④-⑧: ELISA

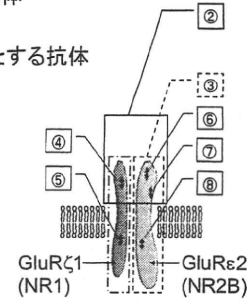


図 2 NMDA 型 GluR に対する抗体の分類とその抗原認識部位
 現在測定されている NMDA 型 GluR に対する抗体とその抗原認識部位を示す。A) 2 種類のサブユニットを細胞表面に発現させて、実際の神経細胞表面と同じ複合体構造を作らせて抗原とする抗 NMDA 型 GluR 複合体抗体(狭義の抗 NMDAR 抗体)と、B) 各サブユニット分子を単独で抗原とする抗体がある。後者はさらに、サブユニット全長を抗原とする抗体と、サブユニットの一部のドメインのペプチドを抗原として用いる抗体がある。②の[GluR ζ 1(NR1)+GluRe2(NR2B)]を発現させた HEK 細胞を抗原とする抗体は、GluR ζ 1 and or GluRe2 の細胞外ドメインを抗原とする抗体である。③の抗 GluRe2 抗体は、GluRe2 全長分子内のどこかを抗原とする抗体である。⑥の抗 GluRe2-NT2 抗体は、GluRe2 分子の細胞外 N 末を抗原とする抗体である。

はじめに

抗 NMDA (N-methyl-D-aspartate) 型グルタミン酸受容体抗体の関与する神経疾患は、従来の抗神経抗体による傍腫瘍症候群などとは異なり、回復可能な機能的障害主体で、予後が比較的良好なことで最近注目されている。

NMDA 型グルタミン酸受容体

グルタミン酸受容体(GluR)は神経伝達物質であるグルタミン酸の受容体で、イオンチャンネル型と代謝型が存在する^{1,2)}。イオンチャンネル型 GluR は薬理的に NMDA 型と non NMDA 型に分類され¹⁻³⁾、マウスの遺伝子解析からの命名とラットの遺伝子解析からの命名があるが、マウス、ラット、ヒトの遺伝子配列にはかなり相同性がある。イオンチャンネル型 GluR はグルタミン酸が結合すると立体構造が変化し、陽イオンを選択的に通過させる陽イオンチャンネルを形成している。NMDA 型 GluR は、必須となる GluR ζ 1(NR1) と、GluRe1-4(NR2A-2D) あるいは GluR χ 1-2(NR3A-3B) としたサブユニットが 4 つ会合した 4 量体(複合体)構造をとり(図 1 A, B)、イオンチャンネルとして機能しているが、種々のサブユニット会合パターンがあるとされている(図 1 C)。個々のサブユニットは、細胞外にある N 末から 4 つの膜貫通部位を経て、細胞質側に C 末が存在する共通構造をとっている(図 1 A)。

イオンチャンネル型 GluR の機能は多岐にわたり、生理的には神経回路形成、シナプス可塑性、記憶・学習、神経細胞死等に関与し、中枢神経系疾患の病態に関与する機構には種々の病態が知られている^{3,4)}。

抗 NMDA 型 GluR 抗体の分類

NMDA 型 GluR が 4 つのサブユニットからなる多様性を有する複合体構造のため、NMDA 型 GluR に対する抗体という場合、多種の抗体が含まれる^{3,5-7)}。抗体検出に用いる抗原から分類すると、A) 2 種以上のサブユニットからなる NMDA 型 GluR 複合体を抗原として検出する抗体、B) NMDA 型 GluR 複合体を構成する個々のサブユニットを抗原として検出する抗体に大別される(図 2)。

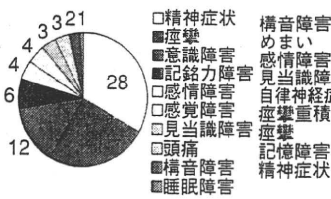
A は Dalmau らの NMDA 型 GluR 複合体を認識する抗体で、日本では“抗 NMDA 受容体抗体”と呼ばれてきた⁸⁾。この抗体は、HEK 細胞に発現させた[NR1+NR2B(NR2A)]の NMDA 型 GluR 複合体とは反応するが、NR1 あるいは NR2B(NR2A) 単独サブユニットとは反応しない抗体として報告された。しかし現在では、主として NR1(GluR ζ 1) の N 末を認識しているとされ、奇形腫のない症例や脳炎以外の症例にもみつかっている^{3,9,10)}。

B の NMDA 型 GluR サブユニットを認識する抗体も NMDA 型 GluR を認識する抗体であり、広義の抗 NMDA 型 GluR 抗体である。
 0289-0585/10/¥500/論文/JCOPY

A. 辺縁系症状の定義

1. 精神症状等
行動異常、思考減退、興奮状態、幻聴、幻臭、精神運動興奮状態、統合失調症状、せん妄、性欲亢進、など
 2. 記憶障害
 3. 見当識障害
 4. 感情障害
- *1-4のいずれかの症状を急性期に示した症例

B. 初発神経症状



C. 急性期神経症状

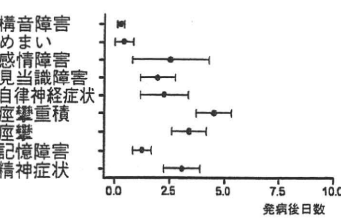
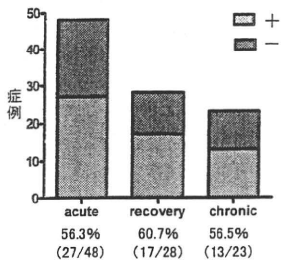


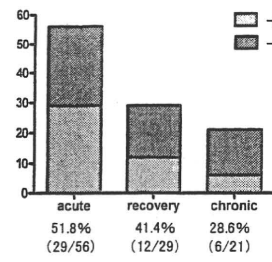
図3 成人非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHALE)の臨床症状と抗 GluRε2 抗体

A) 辺縁系症状の定義, 1~4の症状のいずれかを意識障害の軽い急性期の段階で示した症例を辺縁系症状ありとした. B) NHALE症例の初発神経症状. C) NHALE症例の急性期神経症状の出現病日を, 神経症状出現日をゼロ日として, 平均±SEM (standard error of the mean)で示した. D) NHALE症例の血清での抗 GluRε2 抗体のIgG型またはIgM型が陽性となった比率を, 急性期(0~20病日)・回復期(21~60病日)・慢性期(61病日以降)に分けて示した. 急性期は48例中27例(56.3%)でIgGまたはIgM抗体が陽性であった. E) NHALE症例の髄液での抗 GluRε2 抗体陽性率を急性期・回復期・慢性期に分けて示した. F) NHALE症例の髄液抗 GluRε2 抗体が陽性となった病日をIgG型, IgM型ごとに示す.

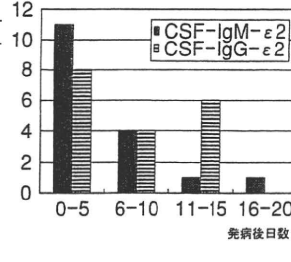
D. 血清抗GluRε2抗体 (IgG or IgM)



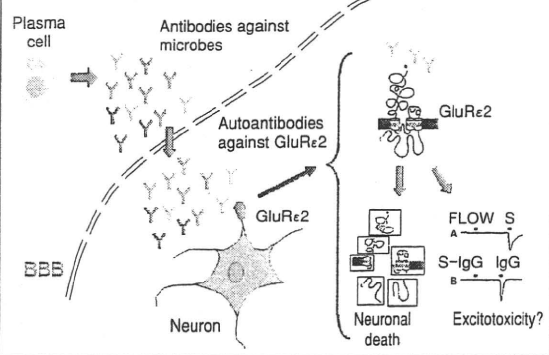
E. 髄液抗GluRε2抗体 (IgG or IgM)



F. 髄液抗GluRε2抗体 陽性症例数 (IgG・IgM)



A. Acute stage



B. Chronic stage

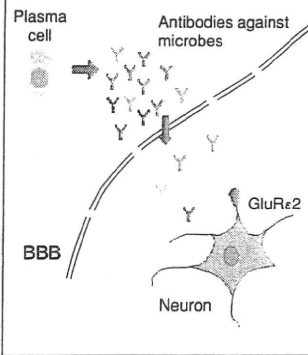


図4 抗NMDA型GluR抗体とNHALEの病態(高橋ら¹⁴⁾より)

血液中にできたN末エピトープを有する抗GluRε2抗体は, 血液脳関門の破綻などにより中枢神経系に至り何らかの急性期脳炎症状に寄与するが(A), 回復期・慢性期になると血液脳関門の回復により髄液中で低下し(B), 症状が回復する病態を考えている.

A, Bあわせて“広義の抗NMDA型GluR抗体”と呼び, Dalmau抗体は抗NMDA受容体“複合体”抗体(狭義の抗NMDA型GluR抗体)と呼ぶことにする^{3,5-7)}.

急性脳炎と抗NMDA型GluR抗体

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症(non-herpetic acute limbic encephalitis, NHALE)では, 血清中抗GluRε2抗体(IgGまたはIgM)は急性期から慢性期に約60%にみられ, 髄液中抗GluRε2抗体は急性期に約50%, 回復期に約40%, 慢性期に約30%と次第に低下する(図3D~F)¹¹⁻¹⁴⁾. 血液中にできたGluRε2分子の幅広い領域をエピトープとする抗GluRε2抗体は, 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何らかの急性期脳炎症状に寄与するが, 回復期・慢性期になると血液脳関門の回復により髄液中で減少する病態仮説を考えている(図4)^{14, 15)}.

卵巣奇形腫合併急性脳炎と抗NMDA型GluR抗体

われわれは, 卵巣奇形腫を伴う非ヘルペス性急性辺縁系脳炎(non-herpetic acute limbic encephalitis with ovarian teratoma, NHALE-OT)19例の急性期髄液についてNMDA型GluRに関する抗体を検討し, 抗GluRε2抗体(図2③)は40.0%の症例で陽性, 抗GluRε2-NT2抗体(図2⑥)は69.2%の症例で陽性, Dalmauらの測定による抗NMDA型GluR複合体抗体(図2②)は90.9%の症

例で陽性であることを報告した⁵⁾. NHALE-OTではGluRε2のみならず, GluRε1の細胞外ドメインをエピトープとする抗体など, 複数のNMDA型GluRサブユニットをエピトープとする抗体が存在する可能性がある^{3,5,7,16)}.

文 献

- 1) 森 寿. 生化学. 2005; 77: 619-29.
- 2) Groc L, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2006; 103: 18769-74.
- 3) 高橋幸利, 他. Neuroimmunology. 2009; 17: 245-55.
- 4) 高橋幸利, 他. 小児内科増刊号. 2009; 41: 728-34.
- 5) 高橋幸利, 他. 神経内科. 2008; 69: 350-8.
- 6) 高橋幸利, 他. 神経内科. 2009; 70: 87-96.
- 7) 高橋幸利, 他. Annual Review 神経 2010. 中外医学社; 2010. p. 85.
- 8) Dalmau J, et al. Ann Neurol. 2007; 61: 25-36.
- 9) Dalmau J, et al. Lancet Neurol. 2008; 7: 1091-8.
- 10) Niehusmann P, et al. Arch Neurol. 2009; 66: 458-64.
- 11) 高橋幸利. 日本小児科学会誌. 2002; 106: 1402-11.
- 12) Takahashi Y, et al. Neurology. 2003; 61: 891-6.
- 13) Takahashi Y, et al. Epilepsia. 2005; 46(suppl 5): 152-8.
- 14) 高橋幸利, 他. 臨床神経学. 2008; 48: 163-72.
- 15) 高橋幸利. 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, 平成20年度厚生労働科学研究費補助金(こころの健康科学研究事業)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(日20-こころ一般-021)総括・分担研究報告書. 2009. p. 1-50.
- 16) Takahashi Y. Ann Neurol. 2008; 64: 110-1.

= 原著論文 =

Dravet 症候群における topiramate の治療効果

高橋 宏佳¹ 高橋 幸利^{1,2} 美根 潤¹ 向田 壮一¹ 池上真理子¹
池田 浩子¹ 大谷 英之¹ 下村 次郎¹ 久保田裕子¹ 藤原 建樹¹

要旨 Dravet 症候群に対する topiramate (TPM) の治療効果を検討した。Dravet 症候群と診断された 11 症例 (7.1±6.2 歳) を対象とし、投与前 2 カ月と投与後 2 カ月、投与後 6 カ月目を含む 2 カ月間の発作回数を比較した。けいれん発作に対する投与後 2 カ月での評価は、発作消失が 1 例、50%以上発作減少が 6 例、50%未満～無効が 3 例、悪化が 1 例であった。服用を 6 カ月間続けたのは 10 例で、発作消失が 1 例、50%以上発作減少が 7 例、50%未満～無効が 2 例、悪化が 0 例であった。TPM は Dravet 症候群のけいれん発作抑制に有効と思われた。

見出し語 Dravet 症候群, topiramate, 乳児重症ミオクロニーてんかん

はじめに

乳児重症ミオクロニーてんかん (severe myoclonic epilepsy in infancy ; SMEI) は、1978 年に Dravet により記載され、熱性または無熱性の全般性または一側性の間代あるいは強直間代発作が生後 1 年以内に起こり、のちにはミオクロニー発作、非定型欠神、部分発作も合併してくるのが特徴である¹⁾²⁾。SMEI の発作は抗てんかん薬に対して抵抗性で、成人期まで難治なけいれん発作が持続する。また、発病前の発達は問題がないにもかかわらず、発達予後も不良となっていく。近年、SMEI と似た発熱過敏性・難治性などの臨床像を示しながら、ミオクロニー発作が出現しない症例が、大発作を主徴とする小児難治てんかん (intractable childhood epilepsy with generalized tonic-clonic seizures ; ICE-GTC)³⁾、境界例 SME (SMEB) などとして報告され、最近ではこれらを含し Dravet 症候群として扱われるようになってきている⁴⁾。

Dravet 症候群はきわめて難治であり、在来から用いられているあらゆる抗てんかん薬に抵抗するため、治療方法の開発が急務であった。近年、新薬 topiramate (TPM) の本症に対する有効性が海外から報告されている⁵⁾⁶⁾。今回我々は、日本人の Dravet 症候群患者に対する TPM の治療効果を検討したので報告する。

I 対象・方法

当院に通院中または入院中の Dravet 症候群患者の中で、日本人

小児に対する TPM の有効性ならびに安全性が未確認であることを説明した上で、保護者の同意の得られた 11 例を対象とした。Dravet 症候群の診断は以下の 4 項目、①発病前に発達が正常、②全身けいれんまたは半身けいれんが 1 歳未満から発症、③発作が発熱で容易に誘発される、④2 歳時までに精神遅滞が明らかになる、を満たした症例とした。この検討では全般発作のうちの強直間代発作、間代発作 (該当症例なし)、一側発作 (unilateral seizure)、部分発作の二次性全般化により強直性けいれん、または間代性けいれんとなった発作をけいれん発作として扱った。

対象 11 例 (男 7 例, 女 4 例) の発病年齢 (平均±SD) は 5.1±2.0 カ月 (3~7 カ月)、TPM 投与開始時年齢 (平均±SD) は 7.1±6.2 歳 (1 歳~23 歳) であった (表 1)。発病から TPM 開始時までの既往歴で、けいれん発作が全例に、ミオクロニー発作が 2 例、複雑部分発作が 1 例に認められたが、非定型欠神を認めた症例はなかった。投与前 2 カ月間のけいれん発作の頻度は、月に 1 回~300 回で、月に 10 回以上の症例は 5 症例、月に 5~10 回の症例は 4 症例、5 回以下は 2 症例であった。

投与中の抗てんかん薬を同量継続または無効併用薬を減量しながら、TPM 10~50 mg/day (0.57~2.0 mg/kg/day) で開始し、その後副作用、効果を見て 9 mg/kg/day を上限として漸増調整した。投与前 2 カ月と投与後 2 カ月、投与後 6 カ月目を含む 2 カ月間の発作回数と発作持続時間を比較検討した。発作に対する有効性は発作抑制、75%以上発作減少、50%~75%発作減少、50%未満発作減少~無効~50%未満発作増加に分類し、発作が 50%以上増加したものは悪化に分類した。

II 結果

投与開始後 2 カ月時に経過観察できた 11 症例の投与量 (平均±SD) は 2.7±1.5 mg/kg/day (1.0~5.7 mg/kg/day) であった。けいれん発作に対する投与開始後 2 カ月の効果としては、発作消失が 1 例 (9%)、75%以上発作減少が 5 例 (45%)、50%~75%発作減少が 1 例 (9%)、50%未満~無効が 3 例 (27%)、悪化が 1 例 (9%) であった。悪化の 1 例は 1 カ月の時点で

¹ 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター小児科

² 岐阜大学医学部小児病態学

連絡先 〒420-8688 静岡市葵区漆山 886

国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター (高橋幸利)

(受付日: 2009. 4. 14, 受理日: 2009. 9. 24)

表1 Dravet 症候群患者の臨床情報と topiramate の効果

	性別	発症年齢(月)	開始年齢(年)	IQ/DQ	併用抗てんかん薬	開始量 mg/day (mg/kg/day)	開始後2カ月		開始後6カ月		副作用
							投与量 mg/day (mg/kg)	発作減少率* (%)	投与量 mg/day (mg/kg)	発作減少率* (%)	
1	男	2	4	37	VPA, CLB	25.0 (1.5)	50.0 (3.0)	90	100.0 (6.0)	96	乏汗症
2	女	3	15	26	VPA, Br, CZP	50.0 (1.0)	50.0 (1.0)	33	100.0 (4.1)	75	
3	女	3	1	38	VPA, ZNS, PB	30.0 (1.7)	35.0 (2.0)	10	125.0 (7.3)	10	
4	男	3	4		VPA, PB, CLB	25.0 (1.6)	悪化中止	-50	悪化中止		
5	男	4	10		ZNS, VPA, bromazepam, Br	25.0 (1.1)	150.0 (6.3)	28	25.0 (1.0)	40	眠気, ふらつき
6	女	6	16	46	VPA, bromazepam, sulthiame	50.0 (1.4)	150.0 (4.2)	50	225.0 (6.4)	50	
7	男	6	9	65	VPA, Br	50.0 (2.0)	50.0 (2.0)	75	100.0 (4.0)	95以上	眠気, 食欲低下
8	女	7	4	54	VPA, CLB	12.5 (0.8)	50.0 (1.5)	90	75.0 (4.6)	75	ふらつき
9	男	7	3		VPA, CLB	10.0 (0.6)	100.0 (5.7)	90	100.0 (5.7)	90 (1回重積のみ)	
10	男	7	4	35	VPA	15.0 (0.8)	55.0 (3.6)	100	45.0 (2.5)	100	眠気, ふらつき
11	女	8	23	58	VPA, PB, PHT	50.0 (1.4)	100.0 (2.7)	90	100.0 (2.7)	90	

VPA: valproate sodium, PHT: phenytoin, PB: phenobarbital, CBZ: carbamazepine, NZP: nitrazepam, CZP: clonazepam, CLB: clobazam, Br: bromide, ZNS: zonisamide

*発作減少率は(投与前2カ月の発作回数-評価時2カ月の発作回数)/投与前2カ月の発作回数を示す。

TPMの投与を中止していた。また、50%未満～無効の3例のうち2例において発作持続時間が短くなるという効果が見られた。2カ月時の発作消失例の内服維持量は3.6 mg/kg/dayであり、50%以上発作減少した6例では平均維持量は2.9±1.4 mg/kg/day (1.0 mg/kg/day～5.7 mg/kg/day)であった。

投与開始後6カ月での投与量(平均±SD)(悪化・中止した1例を除く)は4.5±2.2 mg/kg/day (1.0～7.3 mg/kg/day, n=10)であった。発作消失が1例(10%)、75%以上発作減少が6例(60%)、50%～75%発作減少が1例(10%)、50%未満～無効が2例(20%)、悪化が0例であった。6カ月時の発作消失例の内服維持量は2.5 mg/kg/dayであり、50%以上発作減少した7例では平均維持量は8.4±6.9 mg/kg/day (2.7 mg/kg/day～6.4 mg/kg/day)であった。

副作用は5症例に認められ、その内容は、ふらつき3例、眠気3例、乏汗症1例であった。その際の投与量は、ふらつき出現例では3.6±2.4 mg/kg/day (0.8～5.5 mg/kg/day)、眠気出現例では2.7±2.4 mg/kg/day (0.8～5.5 mg/kg/day)、乏汗症出現例では4.5 mg/kg/dayであった。ふらつき、眠気の程度は軽度であり、投与量の減量により改善、あるいは同量で経過観察中に改善を認めた。また、血液学的検査においては有意な異常は認めなかった。

Ⅲ 考 察

TPMは最近発売された新規抗てんかん薬で、主として、①電位依存性ナトリウムチャネルの抑制および、②電位依存性カルシウムチャネルの抑制、③カイニン酸/AMPA型グルタミン酸受容体の抑制、④GABA作動性の増強という4つの作用機序を介して抗てんかん作用を発揮すると考えられている。

本邦では、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)に対してのみ保険適応が認められているが、局に関連性てんかん以外のてんかん症候群に対するTPMの有用性は、個々の臨床試験に基づいて、諸外国から数多く報告されており本剤の広いスペクトラムが示唆されている⁷⁾⁸⁾。

Dravet症候群のてんかん発作は既存の抗てんかん薬に抵抗性であり、当センターでの既存薬による治療効果を50%発作抑制率(responder rate;RR)でみるとbromideの33.3%が最良で、多くは10%程度にとどまる⁹⁾(図1)。また、本邦で最近発売されたlamotrigineは、Guerriniらによると、SMEI患者の80%で悪化したと報告されている¹⁰⁾。今回の検討におけるTPMのけいれん発作に対する効果は、2カ月時の発作消失率が9%、RRが63%、6カ月時の発作消失率が10%、RRは80%と、既存薬に比べて効果が優れていた。諸外国の文献によると、Kroll-Seger Jらは36例の難治に経過しているDravet症候群患者に対しTPMを使用し、その6例で発作の消失を、また、発作消失を含める28例(78%)で50%以上の発作減少を認めている⁵⁾。また、CoppolaらはDravet症候群症例18例にTPMを使用し、10例(55%)で50%以上の発作減少を認めたと報告している⁶⁾。同様にDravet症候群患者に対しTPMを使用し、50%以上発作消失率はそれぞれ55.6%、60%あったことがそれぞれ別個に報告されている¹¹⁾¹²⁾。我々のDravet症候群症例11例に対する治療効果でも投与後6カ月

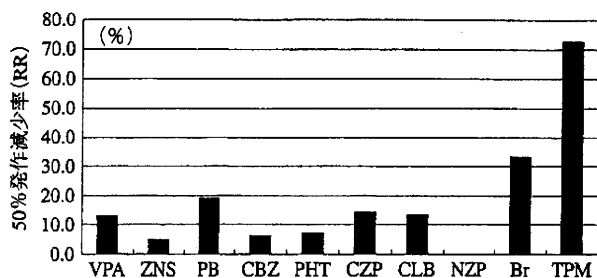


図1 Dravet 症候群に対する抗てんかん薬の効果

既存薬・TPM による 50%発作減少率を示す。既存薬は 38 例の Dravet 症候群のけいれん発作に対する有効性の検討結果である。VPA 32 例, ZNS 19 例, PB 20 例, CBZ 16 例, PHT 13 例, CZP 20 例, CLB 15 例, NZP 10 例, Br 6 例で検討した。TPM は今回の検討の結果である。

VPA: valproate sodium, ZNS: zonisamide, PB: phenobarbital, CBZ: carbamazepine, PHT: phenytoin, CZP: clonazepam, CLB: clobazam, NZP: nitrazepam, Br: bromide.

時 RR が 80%と満足すべき結果を得られた。ただし、今回は 11 例と症例が少なく、観察期間も短いため、今後症例数を増やし長期に検討することが必要である。また、脳波への影響については、4 例で観察した結果、発作消失した 1 例では脳波変化を認めず、75%以上が発作減少した例では脳波の改善を認めた。発達への影響は、長期観察の上、あらためて検討したい。

ミオクロニー発作に関しては、観察時に 1 例だけに認められたことから、有効性を検討することはできなかったが、この症例ではミオクロニー発作は抑制された。

投与量と治療効果の関連を検討すると、1.5 mg/kg/day で治療した症例が 90%以上の発作減少を認め、6 mg/kg/day 以上投与しても効果がなかった症例も見られた (図 2)。このことから、今回の検討では投与量と有効性の関連は明らかではなかった。今までに TPM 使用量と有効性の関連を検討した文献はないが、Kroll-Seger J らは平均 3.3 mg/kg/day で維持し、RR が 78%であり、他文献よりも少量で有効であったことを示している⁵⁾。このことから TPM は少量から開始しても充分効果が期待できる薬剤であると考えられ、少量で開始し、ゆっくりとした漸増投与が好ましいと考える。

この研究は、厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 (19A-6)、文部科学省科学研究費補助金基盤研究 C (No. 21591342)、厚生労働科学研究補助金 (H20-こころ一般-021)、国立病院機構政策医療ネットワーク研究などの支援を得た。

また、本研究に際し、貴重なご意見をいただいた当センター井上有史先生、今井克美先生に深謝いたします。

文 献

1) Dravet C. Les epilepsies graves de l'enfant. *Vie Med* 1978;8:534-

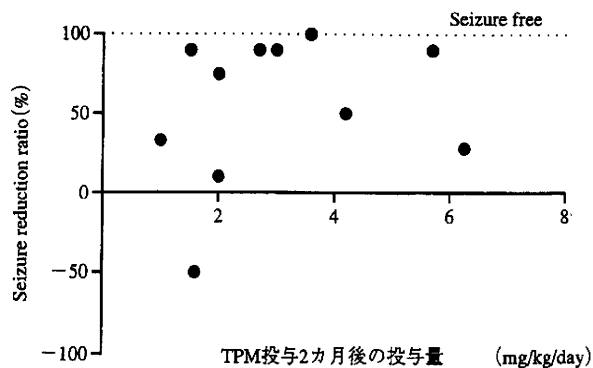


図2 投与 2 カ月後の TPM 投与量と発作減少率

8.

- 2) 渡辺雅子, 藤原建樹, 八木和一, 清野昌一, 東 卓司. 大発作を主徴とする小児の難治てんかん. *てんかん研究* 1989;7:96-105.
- 3) Fujiwara T, Sugawara T, Mazaki-Miyazaki E, et al. Mutations of sodium channel alpha subunit type 1 (SCN1A) in intractable childhood epilepsies with frequent generalized tonic-clonic seizures. *Brain* 2003;126:531-46.
- 4) Dravet C, Bureau M, Oguni H, Fukuyama Y, Cokar O. Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome). In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari C, Wolf P, eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 4th ed. Montrouge: John Libbey Eurotext, 2005:89-113.
- 5) Kroll-Seger J, Portilla P, Dulac O, Chiron C. Topiramate in the treatment of highly refractory patients with Dravet syndrome. *Neuropediatrics* 2006;37:325-9.
- 6) Coppola G, Capovilla G, Montagnini A, et al. Topiramate as add-on drug in severe myoclonic epilepsy in infancy: an Italian multicenter open trial. *Epilepsy Res* 2002;49:45-8.
- 7) Ritter F, Glauser TA, Elterman RD, Wyllie E. Effectiveness, tolerability, and safety of topiramate in children with partial-onset seizures. Topiramate YP Study Group. *Epilepsia* 2000;41 (suppl 1):S82-5.
- 8) Ceulemans B, Boel M, Claes L, et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy: toward an optimal treatment. *J Child Neurol* 2004;19:516-21.
- 9) 高橋幸利, 高橋宏佳. 乳児重症ミオクロニーてんかんの既存薬による治療効果に関する調査. 厚生労働科学研究費補助金 (医療技術実用化総合研究事業) 「乳児重症ミオクロニーてんかんに対する新薬治療のための調査研究」平成 19 年度 総括・分担研究報告書. 2008:200-3.
- 10) Guerrini R, Dravet C, Genton P, Belmonte A, Kaminska A, Dulac O. Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1998;39:508-12.
- 11) Milaelloff Y, de Saint-Martin A, Mancini J, et al. Topiramate: efficacy and tolerability in children according to epilepsy syndromes. *Epilepsy Res* 2003;53:225-32.
- 12) Nieto-Barrera M, Candau R, Nieto-Jimenez M, Correa A, del Portal LR. Topiramate in the treatment of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Seizure* 2000;9:590-4.

Effectiveness of Topiramate in Eleven Patients with Dravet Syndrome

Hiroka Takahashi, MD, Yukitoshi Takahashi, MD, Jun Mine, MD, Souichi Mukaida, MD, Mariko Ikegami, MD, Hiroko Ikeda, MD, Hideyuki Ohtani, MD, Jiro Shimomura, MD, Yuko Kubota, MD and Tateki Fujiwara, MD

Department of Pediatrics, National Epilepsy Center Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, Shizuoka (HT, YT, JM, SM, MI, HI, HO, JS, YK, TF);
Department of Pediatrics, Gifu University School of Medicine, Gifu (YT)

Dravet syndrome is a rare, but highly refractory epilepsy syndrome. As conventional drugs are not effective, introduction of new effective drugs in clinical use will benefit patients with this disease. We assessed the effectiveness of topiramate (TPM) as adjunctive therapy in 11 patients with Dravet syndrome. TPM was started at doses ranging from 10 to 50 mg/day (0.57 to 2.0 mg/kg/day), and the dosage was increased gradually up to the maximum dose (9 mg/kg/day) depending on efficacy and tolerability. The frequencies of convulsive seizures (generalized tonic-clonic seizures, unilateral seizures, partial onset generalized tonic-clonic seizures) during two months before starting TPM, two months after starting TPM, and the fifth and sixth months after starting TPM were determined. The mean dose (mean±SD) of TPM at the second month was 2.7±1.5 mg/kg/day (1.0-5.7 mg/kg/day, n=11), and that at the sixth month was 4.5±2.2 mg/kg/day (1.0-7.3 mg/kg/day, n=10). Evaluation at the second month revealed that one of 11 patients (9%) became seizure-free, six patients (54%) showed greater than 50% seizure reduction, three patients (27%) showed less than 50% seizure reduction, and one patient (9%) had aggravation of convulsive seizures resulting in discontinuation of TPM at the first month. Evaluation at the sixth month revealed that one of 10 patients (10%) was seizure-free, seven patients (70%) had greater than 50% seizure reduction, two patients (20%) had less than 50% seizure reduction, and no patient (0%) had aggravation. Adverse effects were observed in five patients; dizziness in three patients, sleepiness in three patients, and oligohydrosis in one patient. In the present study, TPM was useful as an adjunctive therapy to reduce the frequency of convulsive seizures in patients with Dravet syndrome. A large-scale efficacy study of TPM for Dravet syndrome is warranted.

No To Hattatsu 2010;42:273-6

研究グループ紹介

第7回鳥取大学小児神経学入門講座・第28回米子セミナー

期日 平成21年9月19日～20日

会場 鳥取大学医学部臨床講義棟 (米子)

教育講演

脳性麻痺の画像と症候

横地健治 (聖隷三方原病院小児神経科)

小児神経学入門講座

1. 知的障害・「発達障害」の診察

大野耕策 (鳥取大脳神経小児科)

2. 発達障害児に対する育児アドバイス—薬物療法以外でできること—

小枝達也 (鳥取大地域学部地域教育学科)

3. 小児てんかんの診断と治療

平岩里佳 (東部鳥根医療福祉センター)

4. 脳波判読の実際

前垣義弘 (鳥取大脳神経小児科)

5. よくみる小児神経疾患の画像

藤井進也 (鳥取大放射線科)

6. 小児のリハビリテーション

吉田一成 (鳥取県立総合療育センター)

グループプレクチャー

1. 臨床医に必要な遺伝子と先天性代謝異常症の知識

赤星進二郎 (国立病院機構鳥取医療センター)

2. 子どもの心身医学

汐田まどか (鳥取県立総合療育センター)

3. 臨床診断に必要な神経生理検査

前垣義弘 (鳥取大脳神経小児科)

4. 筋ジストロフィーの呼吸管理と心不全治療薬の使い方

齋田泰子 (国立病院機構松江医療センター)

米子セミナー症例検討

1. 画像検討：診断に苦慮している大脳白質病変を呈する男児例

2. 画像検討：外傷を契機に発症した左内頸動脈解離によると思われる急性脳梗塞の1例

3. 精神運動発達遅滞、小頭症、視神経萎縮、退行を示し、頭部MRIで基底核病変を認める男児例

4. 意識障害で発症し一過性の両側対称性基底核病変を認めた1例

5. 診断に苦慮している胎児無動、関節拘縮、電解質異常、無尿にて新生児期に死亡した1兄弟例

6. 言語障害、けいれん発作を認めた10歳男児

次回開催予定 平成22年10月2日～3日

連絡先 鳥取大学医学部脳神経小児科 (近藤章子)

FAX: 0859-38-6779

<http://www.med.tottori-u.ac.jp/dcn/>

= 症 例 報 告 =

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 1 例

野口佐綾香^{1,2} 加賀 佳美^{1,2} 高橋 幸利³ 青柳 閣郎¹ 中村 幸介²
神谷 裕子² 中根 貴弥² 金村 英秋¹ 杉田 完爾¹ 相原 正男¹

要旨 急性小脳失調症は自然軽快を認める予後良好な疾患として知られているが、小脳失調を反復し、神経節神経腫による傍腫瘍症候群と考えられた症例を経験した。1歳8カ月時、上気道炎後に失調性歩行、企図振戦、眼振が出現。急性小脳失調症の診断で経過観察し、症状は改善傾向を認めた。2歳6カ月時に小脳症状が再燃し、後腹膜に神経節神経腫を認め、髄液から抗 GluR ϵ 2 抗体が検出された。摘出術後、抗 GluR ϵ 2 抗体は陰性化し、再燃はなく症状も改善している。しかし、発症後、認知・言語発達の停滞が認められている。小脳は認知や学習などの高次脳機能への関与が明らかとなっており、今後高次脳機能の評価と教育的配慮が必要である。

見出し語 急性小脳失調症、神経節神経腫、抗 GluR ϵ 2 抗体、傍腫瘍症候群、高次脳機能

はじめに

急性小脳失調症は自然軽快を認める予後良好な疾患であるが、感染後に小脳失調を反復する症例や症状が遷延する症例、後遺障害として知能障害を呈する例がある。鑑別診断として、オプソクローヌス・ミオクローヌス症候群 (opsoclonus myoclonus syndrome ; OMS) や神経芽細胞腫などによる傍腫瘍性神経症候群 (paraneoplastic neurological syndrome ; PNS) が、稀ではあるが重要である。OMS や慢性小脳炎において、近年抗 GluR δ 2 抗体が検出されてきており、自己免疫機序の関与が示唆されている。また、抗 GluR ϵ 2 抗体は急性脳炎、脳症、限局性脳炎、Rasmussen 脳炎などで陽性となり、他にも数々の自己抗体が証明されている。今回我々は先行感染後に小脳失調が再燃し、神経節神経腫による PNS と考えられ、髄液から抗 GluR ϵ 2 抗体を検出した 1 例を経験したので報告する。

I 症 例

1歳8カ月、男児

主訴 体がふらつく・眼がゆれる

家族歴 神経疾患や代謝性疾患の家族歴なし。

既往歴 3週間前と1週間前に上気道炎に罹患した。

発達歴 周産期に異常なし。定頭4カ月、寝返り5カ月、独座8カ月、独歩13カ月、有意語15カ月で年齢相当。

現病歴 第1病日、独歩で転倒する頻度が多くなり、第3病日には体幹のふらつきが出現し独歩が不能となった。第8病日、座位でも体幹のふらつきが著明になったため、精査目的で入院した。

入院時現症 身長 83.3 cm、体重 10.8 kg、体温 36.8℃。腰を支えれば、座位は可能。開脚歩行の失調性歩行だが、腰を支えれば歩行は可能であった。注視時に全ての眼位で水平性眼振を認めたが、眼球運動制限やオプソクローヌスは認めなかった。企図振戦および測定障害を認めた。深部反射は亢進や左右差なし。筋緊張に明らかな異常なし。発語は単語の頭文字のみであったが発症前と変わらず、物と名前は一致していた。筋力低下、脳神経症状や錐体外路症状は認めなかった。

入院時検査所見 血算、生化学検査、血液ガスに異常所見なく、血糖、アンモニア、血中乳酸・ビルビン酸、アミノ酸分画、尿中 vanillylmandelic acid (VMA)、homovanillic acid (HVA) も正常であった。髄液検査では細胞数 10 個/ μ l、オリゴクローナル IgG バンド陰性、ミエリン塩基性蛋白の上昇なし。IgG index は 0.66 (正常 0.6 以下) とごく軽度の上昇を認めた。睡眠時脳波、頭部 MRI (図 1-a, b, c)、脳血流シンチ (^{99m}Tc-ethyl cysteinat dimer; ^{99m}Tc-ECD) では異常所見を認めなかった (図 1-d)。

臨床経過 以上の経過、理学所見、検査所見から、急性小脳失調症と診断し、無治療で経過観察した。第 10 病日頃から企図振戦、測定障害が軽減し、両手をついての座位保持時間も長くなっていった。リハビリテーションを行い、独座安

¹ 山梨大学医学部小児科

² 国立病院機構甲府病院小児科

³ 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター小児科

連絡先 〒 409-3898 中央市下河東 1110

山梨大学医学部小児科 (加賀佳美)

E-mail: yoshi3st(a)yd5.so-net.ne.jp

(受付日: 2009. 4. 1, 受理日: 2009. 10. 5)

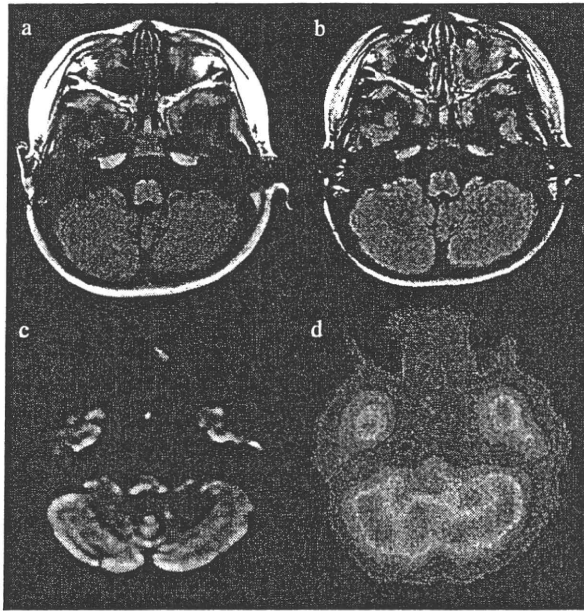


図1 頭部MRI, 脳血流シンチ画像

- a: 頭部MRI-T₁強調画像
 b: 頭部MRI-FLAIR画像
 c: 頭部MRI拡散強調画像
 d: ^{99m}Tc-ECD脳血流シンチ画像
 いずれも明らかな異常所見は認められない。

定(2カ月後, 1歳10カ月), 座位からの立ち上がり(3カ月後, 1歳11カ月), 立位保持数秒(4カ月後, 2歳), 独歩数歩(7カ月後, 2歳3カ月), 独歩10m(8カ月後, 2歳4カ月)と緩徐ではあるが着実に改善していった。

発症から10カ月後(2歳6カ月)には軽度のふらつきは残るものの独歩は可能になっていたが, 上気道炎に罹患後, 失調性歩行が悪化したため再入院した。座位からの立ち上がりは後部へ転倒することが多く, 体幹失調が顕著で, 企図振戦および測定障害を認めた。水平性眼振を認めたが, オブスクローヌは認めなかった。増悪時(2歳6カ月)に施行した検査所見でも頭部MRI所見は小脳の萎縮を含め異常所見は認めなかった。血算, 生化学検査, 血液ガスに異常所見なく, 血糖, アンモニア, 血中乳酸・ピルビン酸, 尿中VMA, HVAも正常であった。眼電図ではオブスクローヌパターンを示さず, 強制開眼, 光照射などによるオブスクローヌの誘発手技も施行したが, 誘発されなかった。急性小脳失調の再燃を考え経過観察したところ, 増悪4日後で症状は軽減傾向となり, 独座が安定し, 10日後, 体幹失調は残存するものの独歩可能となった。神経芽細胞腫などによるPNSの可能性も否定できないため胸腹部のCT(図2a)を施行したところ, 左腎臓の腹側・脾体部背側に径42mmの不均一に造影される腫瘤を認めた。腹部MRIではT₁低信号(図2b), T₂高信号(図2c)を認めた。I¹²³-metaiodobenzylguanidine (I¹²³-MIBG)シンチでは集積は認めなかった。小脳失調との関連性が考え

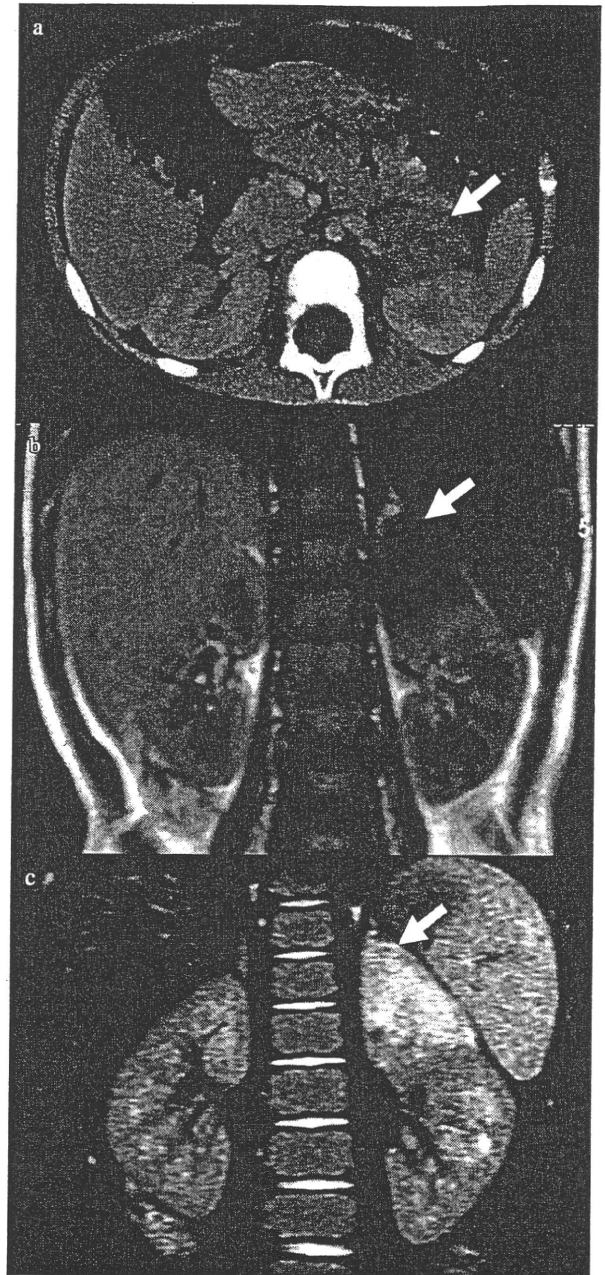


図2 腹部CT, MRI画像

- a: 腹部造影CT所見
 b: 腹部MRI-T₁強調画像(冠状断)
 c: 腹部MRI-T₂強調画像(冠状断)
 左腎の腹側, 脾の背側に42mmの不均一に造影される腫瘍性病変を認める(a, 矢印)。左腎上部にT₁低信号, T₂高信号の腫瘍を認める(b, c, 矢印)。

られたため腫瘍摘出術を2歳10カ月時に施行した。摘出した腫瘍は表面平滑な50mm×40mm大で副腎原発の神経節神経腫(分化型)の病理診断であった(図3)。また, 症状再燃時の血液・髄液の抗GluR抗体(イムノプロット法)の検索を行い, 髄液から抗GluR_{ε2}抗体IgG型が検出された(図

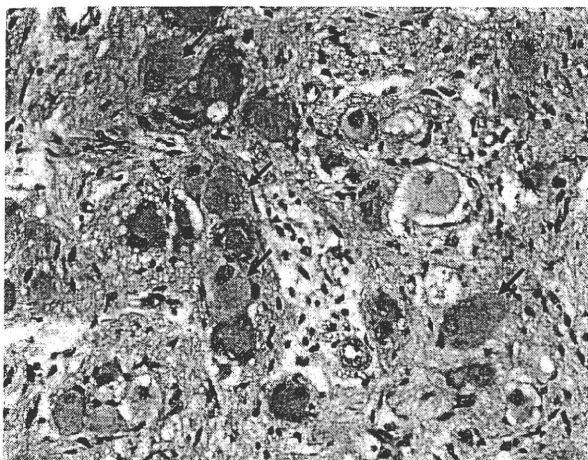


図3 副腎腫瘍組織病理像

神経節細胞に分化した腫瘍細胞を認める（ヘマトキシリン・エオジン染色，矢印）。

4). 抗 GluR δ 2 抗体は IgG 型, IgM 型ともに陰性であった。腫瘍摘出 10 カ月後, 3 歳 7 カ月時に髄液を再検したところ, 抗 GluR ϵ 2 抗体 IgG 型は陰性化した。

経過中, 言語理解では退行は認めなかったが, 発症後有意単語の数は徐々に増えるものの, 有意語の発語は単語の語頭か語尾の 1 音節のみであった。遠城寺式発達検査では発症後 4 カ月 (2 歳) 時で発語 1 歳 5 カ月, 言語理解 1 歳 7 カ月相当であったが, 2 歳 11 カ月時で発語 1 歳 7 カ月, 言語理解 2 歳 2 カ月相当と言語, 認知面でも発達の停滞を認めた。

腫瘍摘出術から 1 年が経過するが, 感染に伴う小脳症状の明らかな再燃はなく, 走り・手摺りなしでの階段昇降も可能となっている。3 歳 3 カ月時の新版 K 式発達検査では認知・適応 2 歳 5 カ月 (DQ74), 言語・社会 1 歳 1 カ月 (DQ59)。3 歳 4 カ月頃より, 発語は 1 音節ごとの断綴性発語となり, 2 語文も表出し単語は増加中である。

II 考 察

PNS は腫瘍の直接浸潤や治療の副作用, 栄養障害などによらない担癌者の神経障害で, 免疫学的機序によるものと考えられている。一般に神経症状は亜急性に進行し, 腫瘍発見に先行することが多く診断は困難である。2004 年に提唱された PNS の診断基準¹⁾によると, PNS を確定例 (definite) と疑い例 (possible) に分け, PNS で特徴的とされる辺縁系脳炎, 亜急性小脳変性症, 亜急性感覚性末梢神経障害の症候を呈し, 5 年以内に腫瘍が明らかになる場合, あるいは腫瘍の治療に直接的に関係して神経症状の改善がある場合, または PNS に特異的な抗体がある場合を確定例としている。成人において肺癌, 乳癌, Hodgkin 病, 未分化奇形腫などがあり, 一部の例において腫瘍と神経組織を共通に認識する自己抗体が存在し, 抗 Hu 抗体, 抗 Ma/Ta 抗体, 抗 voltage-gated potassium channel 抗体 (抗 VGKC 抗体), 抗 amphiphysins 抗体などの報

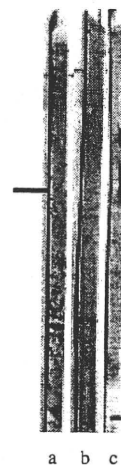


図4 髄液抗 GluR 抗体 IgG 型 (イムノブロット法)

a: コントロール

b: GluR ϵ 2 表出 NIH3T3 細胞のホモジネート

c: GluR δ 2 表出 NIH3T3 細胞のホモジネート

b では横線で示す部位に GluR ϵ 2 陽性バンドを認める。コントロール, GluR δ 2 では陽性バンドは認められない。

告がある²⁾。本症例では, 髄液から抗 GluR ϵ 2 抗体 IgG 型が検出されており, 腫瘍摘出後に症状が改善したことから PNS (確定例) にあたると診断した。

N-methyl-d-aspartate (NMDA) 型 GluR の一つであるマウス GluR ϵ 2 は胎生期には広く中枢神経系に発現し, 生後は前脳に局限するサブユニットで, NMDA 受容体依存的シナプス可塑性と記憶・学習にかかわる分子である。抗 GluR ϵ 2 抗体は, Rasmussen 症候群での報告が多いが, Rasmussen 症候群に特異的ではなく, その他の急性脳炎でも報告されている³⁾。高橋ら⁴⁾は, 急性脳炎を神経症状出現時に意識障害が軽度で辺縁系症状で発症する限局性脳炎型症例と初発直後から重度の意識障害がみられる広汎性脳炎型症例に分類して抗 GluR 抗体を検討している。限局性脳炎型の髄液中抗 GluR ϵ 2 抗体は発病初期に陽性となり N 末端エピトープを含むのに対し, 広汎性脳炎型では回復期・慢性期に陽性化する症例が多いことから, 限局性脳炎型では感染を契機に産生された抗体が GluR ϵ 2 分子に反応し, 血管の透過性亢進などにより中枢神経系に達し, 脳炎の病態の一部に関与している可能性が示唆されている。最近, 卵巣奇形腫を伴う傍腫瘍性辺縁系脳炎症例で血清・髄液中に NR1+NR2B (NR2A) の複合体と反応する抗体や抗 GluR ϵ 2 抗体が存在することが報告された⁵⁾⁶⁾。GluR ϵ 2 は NR2B とよばれ, 傍腫瘍性辺縁系脳炎でも抗 GluR ϵ 2 抗体 (抗 NR2B 抗体) が病態に関与している可能性がある。しかし, 神経節神経腫に伴う PNS と抗 GluR ϵ 2 抗体の関連については報告されていない。

一方, 急性小脳失調症でも自己抗体の関与が指摘されている。水痘後に抗中心体抗体⁷⁾, マイコプラズマ肺炎後に, 抗中心小体抗体⁸⁾, Epstein-Barr virus (EBV) 感染後に triose-phosphate isomerase に対する IgM 抗体が報告されている⁹⁾。

本症例では一般的な上気道感染であり、水痘やマイコプラズマ、EBVの感染症状は認められなかったが、今後特異的ウイルスに対する自己抗体の存在も明らかになってくる可能性がある。

反復する急性小脳失調症例ではOMSとの判別が鑑別上問題になる。OMSは、眼球のオプソクローヌス・全身性のミオクローヌスと小脳失調を主徴とする症候群で、90%は3歳未満の乳幼児に発症する。症状発現の4週間以内に約20%に上気道感染や消化器症状を認めるとの報告があるが、PNSとして起こることがあり、小児では神経芽細胞腫の合併が2~20%、神経節神経腫の合併が7~10%の報告がある¹⁰⁾¹¹⁾。成人では肺癌、乳癌、卵巣癌が多い。近年、OMSで自己抗体の報告があり、抗GluR δ 2抗体が検出されている。抗GluR δ 2抗体が小脳症状をきたす機序については、GluR δ 2は、小脳Purkinje細胞に特異的な発現をしており、Purkinje細胞の発火率を減少させること、Purkinje細胞のシナプス効率を変化させるメカニズムである長期抑制(long-term depression)を干渉することが示され、慢性的な影響としては、樹状突起に影響して細胞死をもたらしことも示唆されている¹²⁾。高橋らは、OMS9例の検討を行い、抗GluR δ 抗体は、血清においてIgG型が9例全例で陽性、8例でIgM型陽性(いずれも正常対照9例はすべて陰性)、髄液においてIgG型が8例で陽性、8例でIgM型が陽性と報告している。なお、抗GluR ϵ 2抗体はOMS8例中8例で陰性であった¹³⁾。OMSの報告の中に小脳失調から数ヶ月遅れて眼球のオプソクローヌスが出現したものもあったため、PNSとしてのOMSも疑ったが全経過オプソクローヌスの出現はなかった。また、抗GluR δ 2抗体は検出されず、抗GluR ϵ 2抗体が検出されたことからOMSと類似点はあるが、異なる機序であると考えられる。

認知機能においては、発症前には明らかな精神運動発達遅滞はなかったが、認知・言語面での遅れを発症後に認めている。言語障害は小脳機能による構音障害の可能性もあるが、明らかに言語理解、認知面においても発達の停滞を本症例は認めていた。近年、小脳の損傷により言語や記憶に障害を認める多数の報告があり、小脳において認知や学習といった高次機能への関与が指摘されている^{14)~18)}。また、我々は急性小脳炎後の患児に認知機能検査を経時的に施行し、聴覚性短期記憶や経時処理能力の低下を以前に報告しており¹⁸⁾、今回の症例における言語機能の停滞は小脳認知機能の障害から起因している可能性がある。また、特筆すべきは、今回認められた自己抗体が抗GluR ϵ 2抗体であり、GluR ϵ 2はNMDA受容体依存的シナプス可塑性と記憶・学習にかかわる分子であることから、記憶や学習面においても聴覚性短期記憶や系列的なプログラミングの障害を及ぼした可能性が示唆される。今後の各発達段階において、高次機能検査を行いながら認知機能を把握し、作業療法・言語療法を含めた適切な療育を行っていくことが重要であると考えられる。

腫瘍の診断および摘出にあたりアドバイスをいただきました山梨大学医学部小児科犬飼岳史先生および血液チームの皆様、第2外科高野邦夫先生、蓮田憲夫先生、および病理写真を提供していただいた病理部中澤匡男先生に深謝いたします。

なお、その後の測定で、高感度ELISA法での症状再燃時の血清抗GluR ϵ 2抗体は陽性であった。

文 献

- 1) Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1135-40.
- 2) Dropcho EJ. Neurologic paraneoplastic syndromes. *J Neurol Sci* 1998;153:264-78.
- 3) 高橋幸利, 久保田裕子, 山崎悦子, 松田一己. ラスムッセン脳炎と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎. *臨床神経学* 2008;48:163-72.
- 4) 高橋幸利, 山崎悦子. 抗グルタミン酸受容体抗体と急性脳炎・脳症. *医学のあゆみ* 2007;223:271-5.
- 5) Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007;61:25-36.
- 6) 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.
- 7) Fritzler MJ, Zhang M, Stinton LM, Rattner JB. Spectrum of centrosome autoantibodies in childhood varicella and post-varicella acute cerebellar ataxia. *BMC Pediatr* 2003;3:11.
- 8) Cimolai N, Mah D, Roland E. Anticentriolar autoantibodies in children with central nervous system manifestations of Mycoplasma pneumoniae infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:638-9.
- 9) Uchibori A, Sakuta M, Kusunoki S, Chiba A. Autoantibodies in postinfectious acute cerebellar ataxia. *Neurology* 2005;65:1114-6.
- 10) Klein A, Schmitt B, Boltshauser E. Long-term outcome of ten children with opsoclonus-myoclonus syndrome. *Eur J Pediatr* 2007;166:359-63.
- 11) 石崎朝世. Infantile opsoclonus polymyoclonia syndrome (オプソクローヌスを伴う乳幼児ミオクローヌス) 14例の臨床的研究. *日児誌* 1987;91:3325-40.
- 12) Coesmans M, Smitt PA, Linden DJ, et al. Mechanisms underlying cerebellar motor deficits due to mGluR1-autoantibodies. *Ann Neurol* 2003;53:325-36.
- 13) 高橋幸利, 西村成子, 坂口直美, ら. オプソクローヌス・ミオクローヌス症候群における抗GluR δ 2自己抗体. *Neuroimmunology* 2003;11:78.
- 14) Middleton FA, Strick PL. Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function. *Science* 1994;266:458-61.
- 15) Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 1998;121:561-79.
- 16) Levisohn L, Cronin-Golomb A, Schmahmann JD. Neuropsychological consequences of cerebellar tumour resection in children: cerebellar cognitive affective syndrome in a paediatric population. *Brain* 2000;123:1041-50.
- 17) Cabeza R, Nyberg L. Imaging cognition: an empirical review of PET studies with normal subjects. *J Cogn Neurosci* 1997;9:1-26.
- 18) 保坂裕美, 岩垂喜貴, 金村英秋, ら. 急性小脳炎患児の経時的認知機能. *日児誌* 2004;108:451.

A Case of Recurrent Paraneoplastic Cerebellar Ataxia with Antibodies to GluR ϵ 2 Causally Related to Ganglioneuroma

Sayaka Noguchi, MD, Yoshimi Kaga, MD, Yukitoshi Takahashi, MD, Kakuro Aoyagi, MD, Kohsuke Nakamura, MD,
Yuko Kamiya, MD, Takaya Nakane, MD, Hideaki Kanemura, MD, Kanji Sugita, MD and Masao Aihara, MD

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Yamanashi University, Chuo, Yamanashi (SN, YK, KA, HK, KS, MA) ;

*Department of Pediatrics, National Hospital Organization Kofu National Hospital, Kofu, Yamanashi (SN, YK, KN, YuK, TN) ;
National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, Shizuoka. (YT)*

Acute cerebellar ataxia (ACA) in childhood following viral infection is a self-limited disease. We present a boy with recurrent episodes of paraneoplastic cerebellar ataxia associated with a ganglioneuroma. A 20-month-old boy developed the first episode of cerebellar ataxia after nonspecific respiratory tract infections. During this episode he showed a wide gait and truncal ataxia with intention tremor and horizontal nystagmus. Our initial diagnosis was ACA, and gradual improvement of ataxia was observed thereafter. At 2 years and 6 months, similar cerebellar symptoms recurred after respiratory tract infections. Speech difficulty and cognitive problems developed thereafter. We suspected paraneoplastic syndrome. Computed tomography revealed a retroperitoneal tumor, and autoantibodies against GluR ϵ 2 were detected in the cerebrospinal fluid. After the tumor resection, the cerebellar symptoms did not recur and speech difficulty and cognitive problems improved gradually. Recent neuroimaging and neuropsychological studies have revealed that cerebellar function contributes to higher brain functions including cognition and learning. We will follow up this patient's long-term cognitive function and consider special educational support and programs.

No To Hattatsu 2010;42:297-301



辺縁系脳炎とグルタミン酸受容体抗体

Antibodies to Glutamate Receptor in Limbic Encephalitis

高橋 幸利^{1,2)} 最上 友紀子¹⁾ 高山 留美子¹⁾
池田 浩子¹⁾ 今井 克美¹⁾

Yukitoshi Takahashi^{1,2)}, Yukiko Mogami¹⁾, Rumiko Takayama¹⁾
Hiroko Ikeda¹⁾, Katsumi Imai¹⁾

Abstract

N-methyl-D-aspartate (NMDA)-type glutamate receptor (GluR), is an important molecule, which contributes to the pathophysiological processes of various neurological diseases by various molecular mechanisms.

Antibodies against NMDA-type GluR (NR) are detected by immunoblot analysis, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), or immunocytochemical analysis (Dalmay's method). Immunoblot method uses whole molecules of GluR ϵ 2 (NR2B), which are synthesized in NIH3T3 cells by using tetracycline system as antigens. In ELISA, synthesized peptides of each domain of GluR ϵ 2 and GluR ζ 1 (NR1) are used. Immunocytochemical method uses human embryonic kidney (HEK) cells transfected by expression vectors for NR1+NR2B/2A.

In non-paraneoplastic, non-herpetic acute limbic encephalitis (NHALE), serum antibodies to GluR ϵ 2 (NR2B) were detected in approximately 60% of the patients from acute to chronic stages further, these antibodies in the cerebrospinal fluid (CSF) were detected in 50% (acute stage), 40% (recovery stage), and 30% (chronic stage) of the patients. The antibodies against GluR ϵ 2 seemed to increase in the sera after infection and infiltrate the central nervous system through the blood-brain barrier (BBB), which was damaged by cytokines, etc. The antibodies against GluR ϵ 2 recognize broad regions of GluR ϵ 2 as epitopes.

In NHALE patients with ovarian teratoma, antibodies to NR recognize epitopes on GluR ϵ 2 (NR2B) and GluR ζ 1 (NR1).

Pathophysiology of antibodies against NR is estimated to cause internalization of NR on surface of neurons, resulting in inhibition of NR function.

Key words : NMDA-type glutamate receptor, GluR ϵ 2 (NR2B), GluR ζ 1 (NR1), acute limbic encephalitis, ovarian teratoma

はじめに

急性脳炎とは、急性脳炎症状を示し中枢神経系からウイルスが分離されるものと狭義には定義される。ウイルス感染時（あるいはその直後）に急性脳炎症状を示した症例であっても、髄液中のウイルス polymerase chain reaction (PCR) 検査あるいは剖検脳組織解析でウイルス

の中中枢神経系直接侵襲が否定される症例があり、ウイルスが中枢神経系に侵襲しなくても脳炎症状を示す、傍感染脳症と呼ばれる一群がある。また、脳炎症状を示す症例の中には、ステロイド治療が臨床経過から有効と判断される症例の存在も知られていて、一部の傍感染脳症症例では、免疫的な機序で急性脳炎症状が起こっているのではないかと、以前から推測されてきていた。

急性脳炎・脳症の病態を分類すると、①ウイルス直接

1) 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター〔〒420-8688 静岡市葵区漆山 886〕 National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, 886 Urushiyama, Aoi-ku, Shizuoka 420-8688, Japan

2) 岐阜大学医学部小児病態学 Department of Pediatrics, Gifu University School of Medicine

侵襲（1次性）脳炎，②傍感染性脳炎・脳症，③傍腫瘍性脳炎・脳症，④全身性膠原病合併脳炎・脳症，⑤その他・分類不能があると推定される。②～④では免疫的な機序で急性脳炎症状が起こっている可能性がある。

脳炎に関する免疫の研究は，1960年に傍腫瘍性の辺縁系脳炎（paraneoplastic limbic encephalitis：PLE）が報告されたことに始まる¹⁾。PLEは急性・亜急性に進行する記憶力障害，認知機能障害，精神症状，痙攣などを特徴とし，肺癌（50%），睾丸癌（20%）乳癌（8%）などが多い²⁾。傍感染性の非ヘルペス性急性辺縁系脳炎（non-herpetic acute limbic encephalitis：NHALE）に比べて，亜急性の経過をとることが多い。PLEにみつかった抗Hu抗体，抗Ma-2抗体などの自己抗体は細胞内・核内蛋白を抗原とし³⁾，抗体のみでは組織障害は起こらず，CD8⁺T細胞の役割が重要と，今日では考えられている²⁾。

2001年に電位依存性カリウムチャネル（voltage-gated potassium channel：VGKC）に対する抗体（抗VGKC抗体⁴⁾）が，傍腫瘍性のみならず傍腫瘍性辺縁系脳炎でも報告され，細胞表面蛋白を抗原とする自己抗体の研究が始まった。抗VGKC抗体陽性辺縁系脳炎（LE-VGKC）は，壮年期発症で，亜急性の経過をとり，記憶障害，見当識障害，てんかん発作，SIADHを中核症状とし，約半数を占める傍腫瘍性では胸腺腫合併が多い⁵⁾。抗VGKC抗体の作用は，二価のIgGが2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るが，今後の検討が待たれる。

2001年にわれわれは，Rasmussen症候群でのN-メチル-D-アスパラギン酸（N-methyl-D-aspartate：NMDA）型グルタミン酸受容体（glutamate receptor：GluR）の1つのサブユニットであるGluR ϵ 2（NR2B）に対する抗体の経験を踏まえ⁶⁻¹¹⁾，急性脳炎症状を呈する症例でGluR ϵ 2全長蛋白を抗原とする抗GluR ϵ 2抗体の検討を開始し，腫瘍を合併しない症例の中に抗GluR ϵ 2抗体が存在する症例を見出し，日本小児科学会分野別シンポジウムで報告した¹²⁾。その際の髄液抗GluR ϵ 2抗体陽性例は，IgA欠損症を有する症例で言動の異常から始まったNHALEの症例を含んでいた。その後，傍感染性NHALEなどの急性脳炎・脳症，感染が先行しない亜急性脳炎・脳症，橋本脳症，PLEなどでも抗GluR ϵ 2抗体が存在する症例を見出した¹³⁾。

2005年にはenolaseのamino terminalに対する抗体（抗NAE抗体）が橋本脳症に関連する自己抗体として報告された¹⁴⁾。橋本脳症の臨床像は多彩で，急性脳症型が大

部分であるが，辺縁系脳炎（LE-NAE），うつや統合失調症，Creutzfeldt-Jakob病（CJD）に似た病像を示すものもある¹⁵⁾。発病年齢は壮年～老年期が主体で女性に多く，甲状腺機能は正常が多いが抗甲状腺抗体を有し，急性の意識障害発症が多く，脳波異常は高率であるが頭部MRIの異常頻度が低いという特徴があるとされている。

2007年，卵巣奇形腫を伴う急性辺縁系脳炎（NHALE-ovarian tumor：NHALE-OT）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が報告され¹⁶⁾，抗NMDA型GluR抗体と急性脳炎との関係が大きく注目されるようになった。

このように近年，辺縁系脳炎を主体とする脳炎で抗神経抗体の意義が注目されてきている。本稿では，傍感染性NHALEおよびNHALE-OT症例でのNMDA型GluRに対する抗体についての知見を述べる。

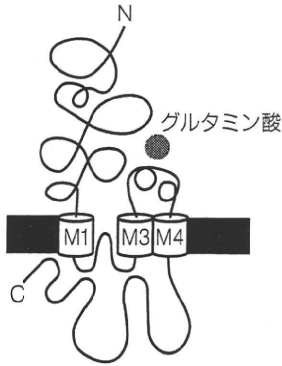
I. グルタミン酸受容体の分類

GluRは神経伝達物質であるグルタミン酸の受容体で，イオンチャネル型と代謝型が存在する^{17,18)}。イオンチャネル型GluRは薬理学的にNMDA型とnon NMDA型に分かれ，後者はalpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid（AMPA）型とカイン酸型に分類される。イオンチャネル型GluRには18種類のサブユニットが知られ，各サブユニットはN末が細胞外にあり，3つの膜貫通部分を経てC末は細胞内にある共通構造であるが（Fig. 1A），分子多様性が存在する（Table）。マウスの遺伝子解析からの命名（GluR ϵ 1など）とラットの遺伝子解析からの命名（NR1など）があるが，ヒト，マウス，ラットの遺伝子配列にはかなり相同性がある。GluRの生理的機能は多岐にわたり¹⁷⁾，さらに中枢神経系疾患の病態にもGluRは深く関与している^{11,19,20)}。

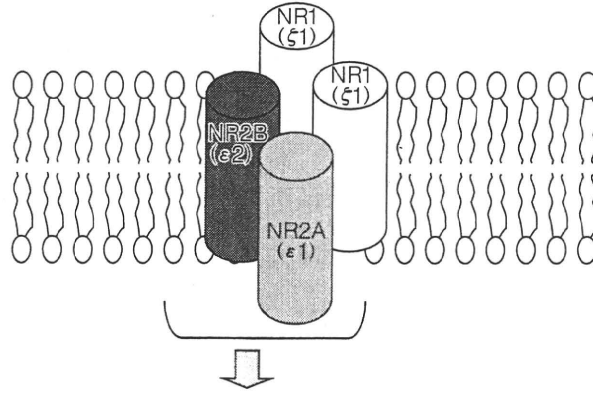
II. NMDA型グルタミン酸受容体の構造

NMDA型GluRは，必須となるGluR ζ 1（NR1）と，GluR ϵ 1- ϵ 4（NR2A-2D）あるいはGluR χ 1- χ 2（NR3A-3B）といったサブユニットが4つ会合した4量体（複合体）構造をとり（Fig. 1B），イオンチャネルとして機能しているが，種々のサブユニット会合パターンがあるとされている（Fig. 1C）。

(A) サブユニットの構造



(B) サブユニットの会合によるチャネル構造：hetero-tetramer complex



(C) サブユニットの会合パターン

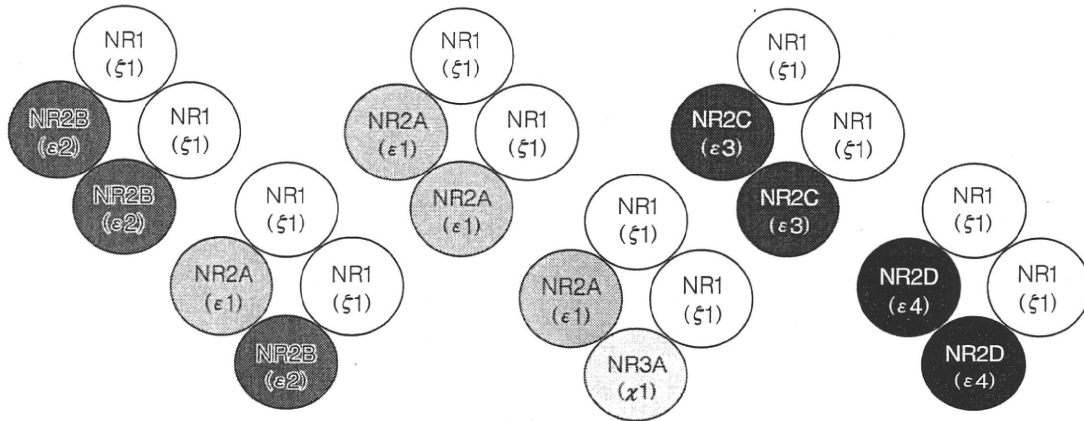


Fig. 1 NMDA 型グルタミン酸受容体の構造

A : NMDA 型グルタミン酸受容体 (NR) のサブユニット構造は、細胞外にある N 末から 4 つの膜貫通部位を経て、細胞内側に C 末が存在する共通構造をとっている。B : NR は、必須サブユニットである GluR ξ 1 (NR1) と、GluR ϵ 1- ϵ 4 (NR2A-2D) あるいは GluR χ 1- χ 2 (NR3A-3B) といった可変サブユニットが 4 つ会合した 4 量体構造をとっている。C : 4 量体構造には、必須サブユニットと可変サブユニットの種々の会合パターンがあるとされている。

Table イオンチャネル型グルタミン酸受容体の多様性と NMDA 型グルタミン酸受容体の機能

サブファミリー	サブユニット	サブユニット		シナプス可塑性*	記憶学習†	神経パターン形成‡	自発運動¶	発現部位
		マウス	ラット					
AMPA 型	GluR α	α 1- α 4	GluR1-GluR4					
カイニン酸型	GluR β	β 1- β 3	GluR5-GluR7					
	GluR γ	γ 1, γ 2	KA1, KA2					
NMDA 型	GluR ϵ	ϵ 1	NR2A	○	○			び漫性 前脳 小脳顆粒細胞 視床, 脳幹
		ϵ 2	NR2B	○		○		
		ϵ 3	NR2C					
ϵ 4		NR2D				○		
	GluR ξ	ξ 1	NR1					び漫性
	GluR χ	χ 1	NR3A					§
		χ 2	NR3B					
GluR δ		δ 1	δ 1					内耳有毛細胞 小脳 Purkinje 細胞
		δ 2	δ 2					

*long-term potentiation, †Morris water maze, ‡brainstem trigeminal complex, ¶open field test.

[略語] AMPA : alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, GluR : グルタミン酸受容体, KA : カイニン酸, NMDA : N-メチル-D-アスパラギン酸, NR : NMDA 型 GluR