

図1 ウイルス感染免疫と脳炎・脳症 (文献 33) より改変

ウイルス感染後に駆動される免疫機構を示す。NK細胞：natural killer cell, TLR：toll like receptor, IFN：インターフェロン, TNF α ：tumor necrosis factor α , IL-12：interleukin-12, AESD：acute encephalopathy with prolonged febrile seizures and late reduced diffusion

期であり、TNF α などのマクロファージ産生サイトカインやNK細胞の発病への関与が想定される。②③ではT細胞依存的な獲得免疫が駆動される時期であり、抗原特異的T細胞が関与する病態が推定される。

起因ウイルスと①～③の病態が必ずしも1対1の関係にあるわけではなく、たとえば、インフルエンザウイルス感染による脳炎・脳症は①のインフルエンザ脳症があまりに有名であるが、インフルエンザウイルス感染に伴うNHALE²⁾やRasmussen症候群^{3)~5)}も存在する。ウイルス感染によって異常をきたす免疫(自己免疫)の種類によって、脳炎・脳症の病態は特徴づけられ、年齢がある程度影響している可能性があると考えている。すなわち、乳幼児では自然免疫による①の感染初期発病型が多く、学童期以降では抗原特異的獲得免疫による②

③の感染1~2週後発病型が多い。細胞表面抗原に対する自己抗体の関与するNHALEでは比較的予後がよい(表1)。

Ⅳ インフルエンザ脳症の自己免疫病態

インフルエンザ脳症は、①急性発症の意識障害を主徴とする症候群で、②インフルエンザのウイルス学的診断がなされているものと定義されている⁶⁾。中枢神経系からはウイルスは同定されず、2次性脳炎と考えられている。1~5歳くらいまでの小児に多く、意識障害、けいれんで発病することが多く、半数以上に後遺障害が残る(図2)。

発熱から1日以内に脳炎症状が出現することが多く、発熱とほぼ同時期に脳炎・脳症の病態が始まると考えられ、自然免疫の関与が示唆さ

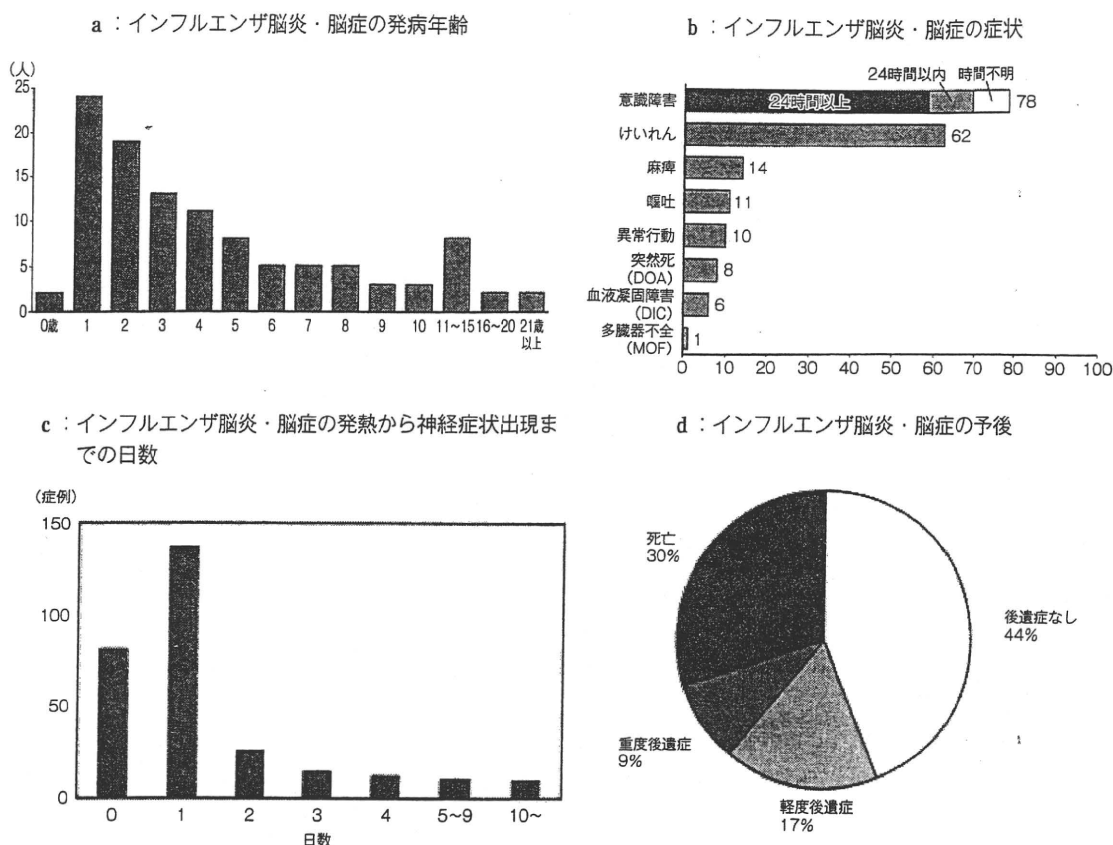


図2 インフルエンザ脳炎・脳症の臨床特徴 (文献 34) より抜粋

れる。病態の研究では、サイトカインストーム^{7)~9)}や血液脳関門破綻¹⁰⁾が主たる病態とされていて、TNF α の受容体であるsTNFR1の上昇やIL-6の上昇が明らかになっている(図3)。過量のIL-6は中枢神経系ではastrogliosis, neural degeneration, inflammatory actionをもたらす。免疫系にはTh17細胞やCTLへの分化を亢進させ、制御性T細胞の働きを抑制し、自己免疫性炎症を促進する(図4)¹¹⁾。TNF α の中枢神経系病態作用は、アストロサイトのMHC class Iの発現増加、毛細血管内皮細胞境界を軟弱化、 α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA)型グルタミン酸受容体 (glutamate receptor: GluR) を介した興奮毒性増加、シナプスでの

GABA受容体減少などがわかっている。また、全身的にはアポトーシスの誘導、発熱などをもたらす¹¹⁾。

V 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHALE) の自己免疫病態

1. 診断

本稿では、NHALEを表2の条件を満たすものとして記述する。すなわち明らかな意識障害出現前の急性期初期に、辺縁系症状のいずれか一つを示し、その後、意識障害などの脳炎症状が急性に経過した症例で、腫瘍・膠原病合併例、再発例、慢性例、インフルエンザ脳症、単純ヘルペスウイルスPCR陽性例などを除いたものとした。

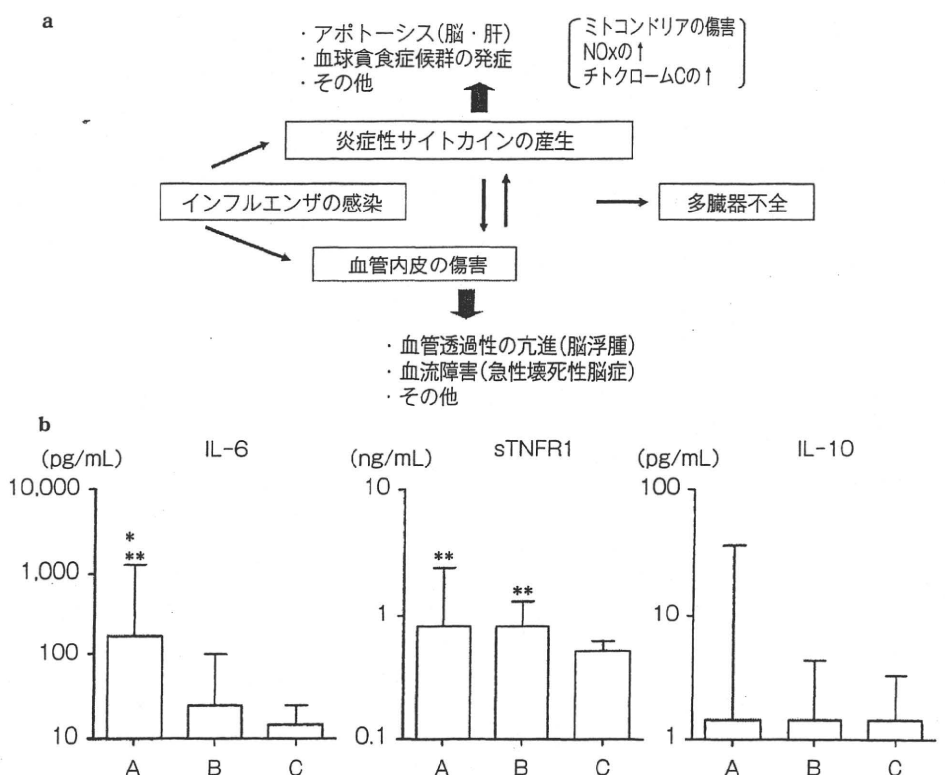


図3 インフルエンザ脳症の免疫病態

a : 森島ら⁹⁾のインフルエンザ脳症の病態仮説を示す。
 b : Ichiyama ら⁹⁾のインフルエンザ脳症での髄液中のサイトカインを示す。sTNFR1 : soluble TNF receptor 1, A : 予後不良インフルエンザ脳症群, B : 予後良好インフルエンザ脳症群, C : インフルエンザ感染に伴う熱性けいれん。 **: p < 0.01 (C 群と比較), * : p < 0.01 (C 群と比較)

2. 臨床症状

発病年齢は平均 23.4 ± 16.7 (2~74) 歳で6~39歳に多く, 6~11歳では男児が多く, 15~29歳では女性が多かった(男性42例, 女性41例)(図5)。先行感染症は75%に認め, 男性では発熱, 女性では感冒が多かった。先行感染症状から神経症状出現までは平均 5.7 ± 4.4 日であったが, 小児では成人に比べて早い傾向があった。感染から発病までの日数をみると, 獲得免疫の関与が想定される(図1)。

初発神経症状は, つじつまの合わない言動, 幻覚, 空笑, 興奮状態などの精神症状で発病した症例が74.0%と多く, 次に発作で発病しすぐ

に辺縁系症状の出現に至る症例が16.9%と多かった。つじつまの合わない言動の例としては, ①自家用車が汚れたと言って修正液でその部分を塗っている, ②夜中に大声で話す, ③同じことを何度も繰り返して言う, ④コップを逆さにしてこぼす, ⑤トイレの前で脱衣する, ⑥徘徊, ⑦陰部を看護師に見せる, ⑧突然泣き出すなどがある。初期には不眠や構音障害を訴える症例も多い。初発神経症状に続いて, 平均 2.6 ± 3.1 日で発作(けいれんなど)が, そして少し遅れて平均 4.3 ± 4.6 日でけいれん重積が出現した。

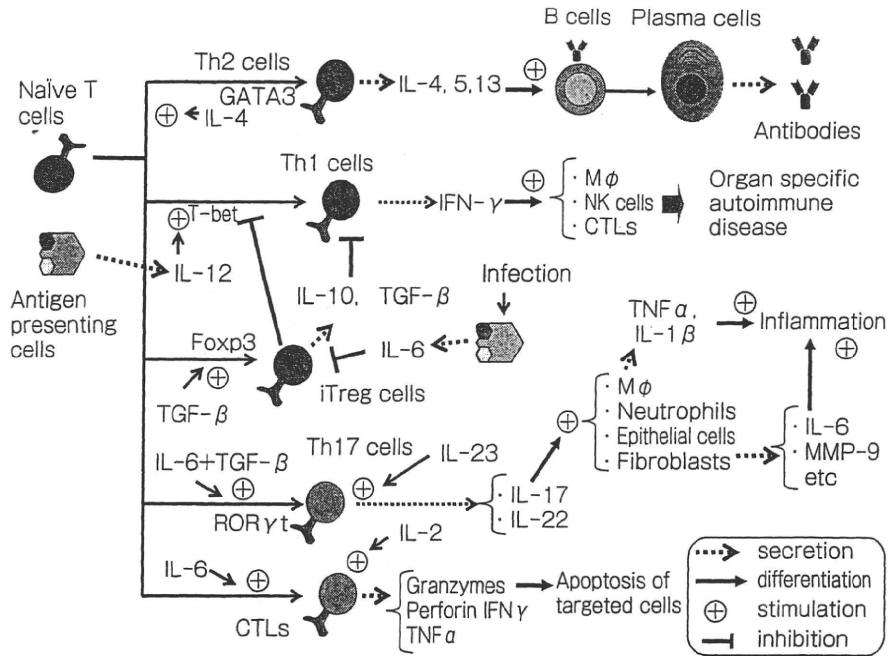


図4 サイトカインと自己免疫病態

iTreg cells: inducible regulatory T cells, CTLs: cytotoxic T cells, Mφ: macrophage, NK cells: natural killer cells, TNFα: tumor necrosis factor α, IL-12: interleukin-12, MMP-9: matrix metaloproteinase-9, TGF-β: transforming growth factor-β

表2 急性/亜急性/慢性・辺縁系脳炎の定義

<ul style="list-style-type: none"> ・ 明らかな意識障害出現前の急性期初期に ・ 辺縁系症状 (1~4) のいずれか一つを示し, ・ その後, 急性/亜急性/慢性に脳炎症状が経過した症例
<p>辺縁系症状</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 精神症状など 行動異常, 思考減裂, 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

3. 検査所見

髄液検査では, 細胞数: 平均 $77.0 \pm 159.6 / \text{mm}^3$, 蛋白: 平均 $51.5 \pm 57.5 \text{ mg/dL}$, IgG: 平均 $4.7 \pm 3.8 \text{ mg/dL}$ と軽度上昇がみられた. MRI 拡散強調画像病変の特徴としては, ① 両

側あるいは片側の内側側頭葉に淡い ADC の低下を示す DWI 高信号病変で, ② 14 例中 2 例 (14.3%) に出現し, 頻度は比較的 low, ③ 0~1 病日と早期に出現することが挙げられた (図 6)¹²⁾. 画像診断の詳細は NHALE の診断スキームを参照願いたい (<http://www.shizuoka-mind.org/images/stories/pdf/06-1-2-15.pdf>).

4. 予後

急性期病院の入院日数は平均 86.8 ± 149.3 日で長期の入院を余議なくされていた. 成人期発病症例の予後は, 日常生活活動 (ADL) 障害・精神症状・てんかん発作・知的障害・運動障害が約 30% の症例にみられるのに対し, 記憶障害は 63.2% にみられ, 他の障害に比べて記憶障害の頻度が高いことがわかっている¹²⁾. NHALE は他の脳炎・脳症に比べて, 予後が比較的よいことが特徴である.

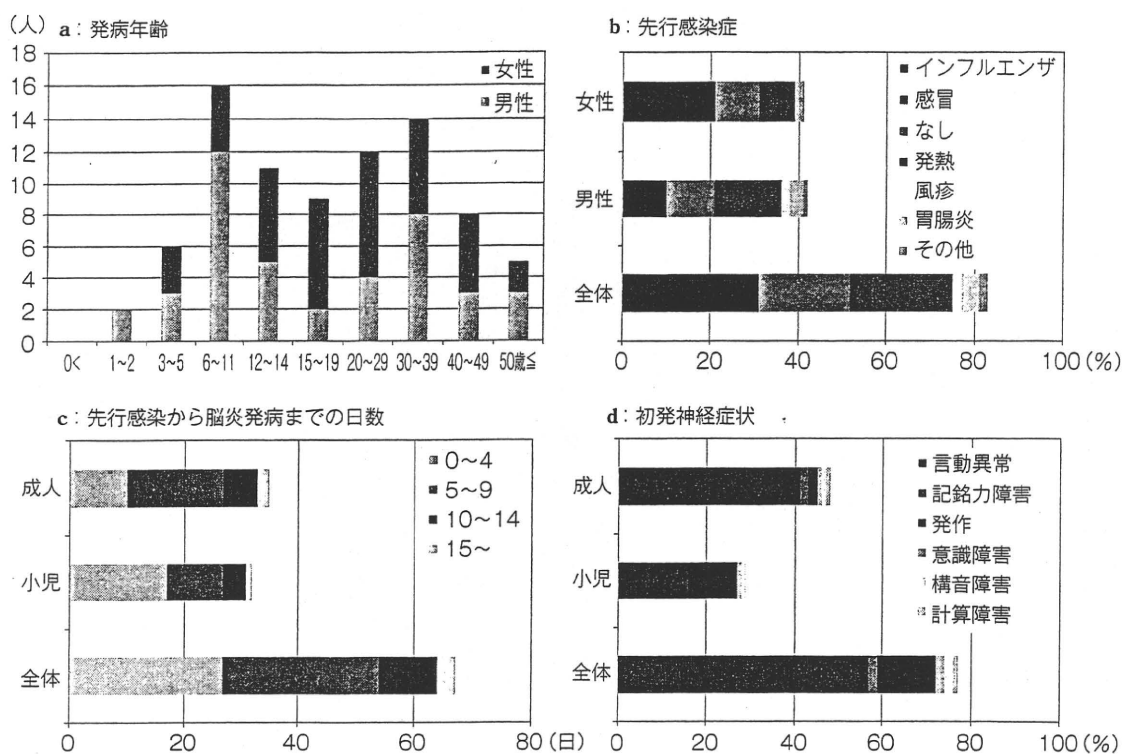


図5 非ヘルペス性急性性辺縁系脳炎 (NHAE) の臨床特徴
 NHAE83 症例の臨床特徴を示す。

5. 発病機序

獲得免疫で産生されたNMDA型GluRに対する自己抗体が血液脳関門の傷害¹³⁾を合併することで、脳炎症状の一部を起こすと考えている。

a. NMDA 型 GluR

神経伝達物質であるグルタミン酸受容体で、イオンチャネル型と代謝型が存在する^{14)~16)}。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 AMPA 型とカイニン酸型に分類される。NMDA 型 GluR (NR) は、必須となる GluR ϵ 1 (NR1) と、GluR ϵ 1-4 (NR2A-2D) あるいは GluR χ 1-2 (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、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。

b. NMDA 型 GluR に対する抗体の分類

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^{14)~16)}。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¹⁷⁾¹⁸⁾、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。ABあわせて“広義の抗 NMDA 受容体抗体”とよび、Aの Dalmau 抗体は抗 NMDA 受容体複合体抗体 (狭義の抗 NMDA 受容体抗体) とよぶことにする。

c. NHAE と抗 GluR ϵ 2 抗体

NHAE では、全長 GluR ϵ 2 を抗原とする血

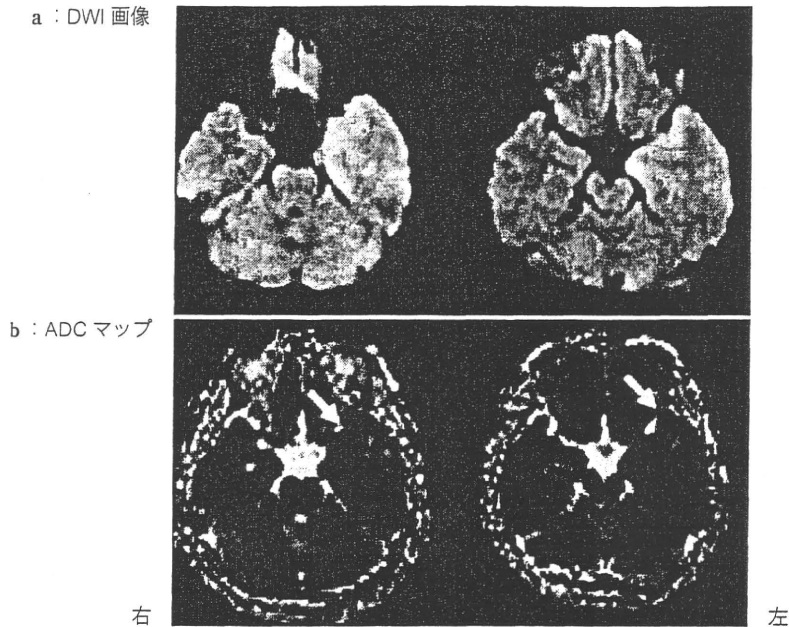


図6 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHALE) の MRI 特徴
典型的 NHALE 症例の MRI 拡散強調画像 (DWI) と ADC マップを示す。

清抗 GluR ϵ 2 (NR2B) 抗体が約 55% の症例で陽性で、髄液抗 GluR ϵ 2 抗体は急性期 (51.8%) から徐々に陽性率が低下した⁵⁾。また髄液中の抗 GluR ϵ 2 抗体は急性期の初期に陽性となる症例が多かった。これらの事実から感染刺激により抗 GluR ϵ 2 抗体が血清中に産生され、血液脳関門透過性の亢進した脳炎急性期に中枢神経系に至り、GluR ϵ 2 分子の細胞外ドメインと何らかの反応を起こし、脳炎病態形成に何らかの役割を果たしている仮説を提唱した (図 7)^{14)~16)}。

d. 抗 GluR ϵ 2 抗体エピトープ

非傍腫瘍性 NHALE での血清・髄液中抗 GluR ϵ 2 抗体のエピトープを解析するために、N 末細胞外ドメイン (NT2)、膜貫通部分 3-4 間の細胞外ドメイン (M3-4)、C 末細胞内ドメイン (CT1) のペプチドを合成し、それらを抗原として ELISA 法により抗体を測定した (抗 GluR ϵ 2-NT2 抗体, 抗 GluR ϵ 2-M3-4 抗体, 抗

GluR ϵ 2-CT1 抗体)。抗 GluR ϵ 2 抗体陽性の NHALE では、GluR ϵ 2 分子の N 末・膜貫通部分 3-4 間・C 末をエピトープとする抗体がほぼ等しく血清および髄液中に検出され、GluR ϵ 2 分子の幅広い領域をエピトープとする抗 GluR ϵ 2 抗体が産生されていた¹⁹⁾²⁰⁾。よって感染ウイルスなどに対する抗体が交差免疫で GluR ϵ 2 分子にも反応するというよりは、GluR ϵ 2 分子が幅広く断片化して抗原刺激となり、抗体産生が血清中で起こっている可能性が強いことがわかった。幅広いドメインをエピトープとする抗 GluR ϵ 2 抗体が中枢神経系に侵入するが、GluR ϵ 2 分子に作用できるのは細胞外ドメインをエピトープとする抗 GluR ϵ 2-NT2 抗体などと思われる (図 8)。

e. 抗 GluR ϵ 2 抗体の病態機序

抗 GluR ϵ 2 抗体の作用機序としては電気生理学的作用¹⁶⁾、アポトーシス誘導^{21)~23)}などが当初

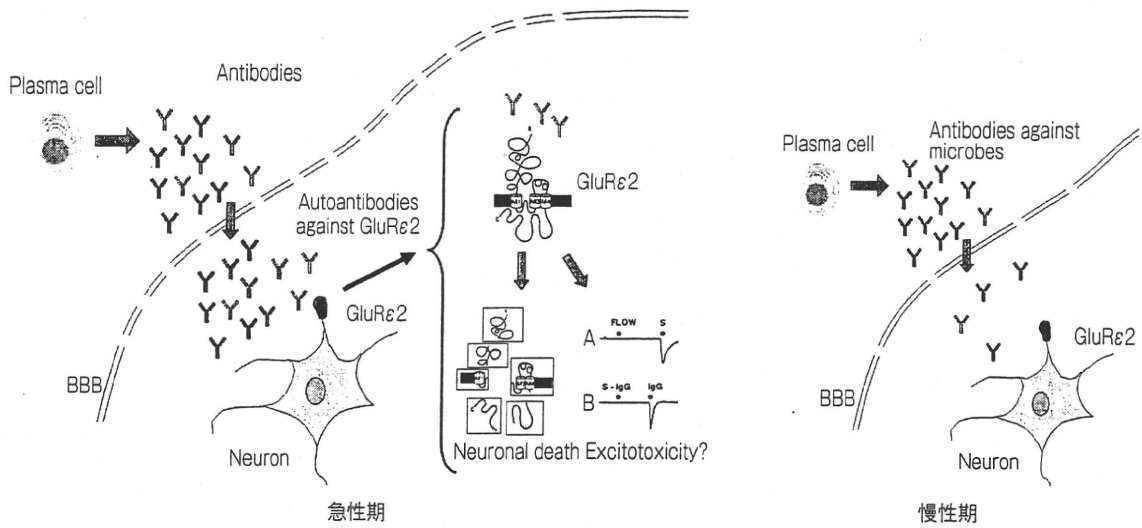


図7 抗NMDA型GluR抗体と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎(NHLE) (高橋幸利ほか, 2008⁹⁾
 血液中にできたN末エピトープを有する抗GluRε2抗体は、血液脳関門の破綻などにより中枢神経系に至り何らかの急性期脳炎症状に寄与するが、回復期・慢性期になると血液脳関門の回復により髄液中で低下する病態を考えている。

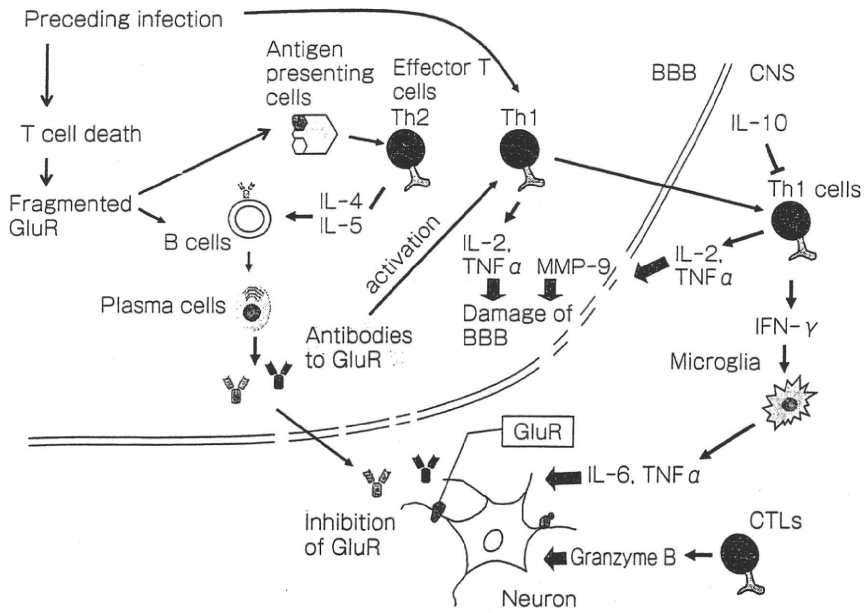


図8 抗GluRε2抗体関連脳炎の病態

末梢でT細胞などのNMDA型GluR (GluRε2) が抗原となって幅広いエピトープの抗GluRε2抗体が作られ、破綻した血液脳関門(BBB)を通過して、抗GluRε2抗体のGluRε2-N末をエピトープとするものが、中枢神経系(CNS)でGluRε2と反応し、NMDA型GluRを内在化させ、機能を抑制する。

検討されてきた。Dalmau らは、患者血清中の NMDA 型 GluR 複合体抗体は NMDA 型 GluR を internalization (細胞内取り込み) させることを報告し¹⁸⁾、抗体による internalization は NMDA 型 GluR の機能低下を引き起こし、脳炎における意識障害や行動異常などの精神症状に関連しているかもしれない。抗 GluR ϵ 2 抗体についても、われわれの研究班で同様の作用を確認しつつある。NHALE の初期症状は NMDA 型 GluR 拮抗薬の副作用に酷似することも、その裏付けとなると思われる。抗 GluR ϵ 2 抗体のみならず、NMDA 型 GluR の複数のサブユニットに対する抗体が病態に関与している可能性があり、これらの抗体が NMDA 型 GluR を細胞内に取り込ませ、NMDA 型 GluR 機能を抑制し、可逆性の脳炎症状をもたらしている可能性が大きい¹⁶⁾。

f. 抗 GluR ϵ 2 抗体の意義

抗 GluR ϵ 2 抗体は NHALE を含むいろんな脳炎・脳症、中枢神経傷害に見出され、特定の中枢神経疾患の診断マーカーではなく、GluR 自己免疫介在性中枢神経傷害を示唆する病態マーカーである。GluR ϵ 2 は幅広く中枢神経系に分布しており、抗 GluR ϵ 2 抗体の到達する部位による症状の違い、抗 GluR ϵ 2 抗体の到達する濃度の違いによる神経機能傷害の程度の違い(細胞機能障害～細胞死)が生まれ、複雑な臨床症状を形成しているのかもしれない。

VI 卵巣奇形腫を伴う非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHALE) の自己免疫病態

若年成人女性を中心に卵巣奇形腫を合併する NHALE 症例が報告されている^{14)~17)}。腫瘍を合併しない NHALE と同様に、先行感染症が多くの場合存在し感染症から 7.5 日くらいで辺縁系症状が出現するが、かなり重症である²⁴⁾。しかし、1~2 年してから急激な改善がみられることもある。

Dalmau らは、本症に検出される抗体は GluR ζ 1 や GluR ϵ 1 または GluR ϵ 2 の単独サブユニットとは反応せず、複合体の細胞外立体構造を認識している特殊な抗体と、当初は考えていたようであるが、その後抗体の多くが NR1 (GluR ζ 1) の細胞外ドメイン (N 末 25-380) をエピトープとする抗体であるとしている¹¹⁾。われわれは Dalmau により抗 NMDA 受容体複合体抗体陽性と診断された 5 症例の髄液について抗 GluR ϵ 2 抗体を検討し、5 例全例で検出でき、本症の抗体の一部は GluR ϵ 2 をエピトープとしていた²⁵⁾。獲得免疫で産生された NMDA 型 GluR に対する自己抗体などが、血液脳関門の傷害を合併することで脳炎症状を起こすと考えている。

VII Rasmussen 症候群 (脳炎) の自己免疫病態

1958 年に Rasmussen らが、術前には予期し得なかった限局性脳炎の組織所見を有する難治部分てんかん手術症例を 3 例報告したのが本症候群研究の始まりである²⁶⁾。Rasmussen 症候群は、神経症状のない健常者に何らかの先行感染症(上気道炎など)があった後約 2 週間てんかんが発病するので、獲得性免疫が関与すると考えられる。限局性に慢性炎症が起こり、初期には意識障害などの急性脳炎症状は通常示さないが、てんかん発作が難治に経過、次第に片麻痺・知的障害などが出現し、適切な治療がないと“寝たきり”となる慢性進行性の疾患である(図 1)^{5)27)~29)}。

1991 年に Rogers らが AMPA 型 GluR の GluR3 に対する自己抗体が患者血清中に存在することを報告して以来³⁰⁾、自己免疫学的見地からの病態研究が始まった。現在では、CTL の役割が発病には重要であるとされていて³⁾⁴⁾²⁹⁾³¹⁾、感染により感作された CTL が中枢神経系内に侵入し、中枢神経系内発現分子抗原と交差反応して Granzyme B を分泌し、神経系

に傷害をもたらしていることがわかった³²⁾。

文献

- 1) 小杉雅史, 黒田康夫: ウィルス脳炎. *Clin Neurosci* 2005; 23: 777-780
- 2) 小野浩明, 高橋幸利: インフルエンザ感染を契機に非ヘルペス性辺縁系脳炎を発症した1例. *脳と発達* 2010; 42: 58-60
- 3) Takahashi Y et al: Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. *Neurology* 2003; 61: 891-896
- 4) Takahashi Y et al: Vaccination and infection as causative factors in Japanese patients with Rasmussen syndrome: Molecular mimicry and HLA class I. *Clin Dev Immunol* 2006; 13: 381-387
- 5) 高橋幸利ほか: ラスムッセン脳炎と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎. *臨床神経学* 2008; 48: 163-172
- 6) 厚生労働省インフルエンザ脳症研究班: 厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)「インフルエンザ脳症の発症因子の解明とそれに基づく発症前診断方法の確立に関する研究」班, インフルエンザ脳症ガイドライン【改訂版】, 平成21年9月
- 7) Ichiyama T et al: Cerebrospinal fluid and serum levels of cytokines and soluble tumor necrosis factor receptor in influenza virus-associated encephalopathy. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 59-61
- 8) Ichiyama T et al: Analysis of cytokine levels and NF- κ B activation in peripheral blood mononuclear cells in influenza virus-associated encephalopathy. *Cytokine* 2004; 27: 31-37
- 9) 森島恒雄: 小児の急性脳炎・脳症の現状. *ウイルス* 2009; 59: 59-66
- 10) Ichiyama T et al: Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 in influenza-associated encephalopathy. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 542-544
- 11) 高橋幸利, 山崎悦子: 最新・てんかん Update-研究と臨床の最前線, 19. てんかんの自己免疫病態. *医学のあゆみ* 2010; 232: 1069-1075
- 12) 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21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(H20-こころ一般-021)総括・分担研究報告書, 2010(3): 1-50
- 13) Ichiyama T et al: Serum matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in non-herpetic acute limbic encephalitis. *J Neurol* 2009; 256: 1846-1850
- 14) 高橋幸利ほか: 免疫性神経疾患: 最近の進歩, NMDA型グルタミン酸受容体と神経疾患. *Neuroimmunology* 2009; 17: 245-255
- 15) 高橋幸利, 最上友紀子, 高山留美子: 急性脳炎のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明. 鈴木則宏ほか(編); *Annual Review 神経* 2010, 中外医学社, 2010: 85-93
- 16) 高橋幸利ほか: 辺縁系脳炎とグルタミン酸受容体抗体. *Brain Nerve* 2010; 62: 827-837
- 17) Dalmau J et al: Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007; 61: 25-36
- 18) Dalmau J et al: Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1091-1098
- 19) 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(H20-こころ一般-021)総括・分担研究報告書, 2009(3): 1-50
- 20) 高橋幸利: 急性非ヘルペス性辺縁系脳炎における抗GluR2抗体のエピトープの検討. 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(H20-こころ一般-021)総括・分担研究報告書, 2009(3): 59-67
- 21) DeGiorgio LA et al: A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus. *Nat Med* 2001; 7: 1189-1193
- 22) Kowal C et al: Human lupus autoantibodies against NMDA receptors mediate cognitive impairment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 19854-19859
- 23) Huerta PT et al: Immunity and behavior: antibodies alter emotion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 678-683
- 24) 高橋幸利ほか: 急性辺縁系脳炎・脳症とNMDA型グルタミン酸受容体. *臨床神経学* 2008; 48:

- 926-929
- 25) Takahashi Y : Epitope of autoantibodies to NMDA-receptor in paraneoplastic limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2008 ; 64 : 110-111
- 26) Rasmussen T, Olszewski J, Lloyd-Smith D : Focal seizures due to chronic localized encephalitis. *Neurology* 1958 ; 8 : 435-445
- 27) Bien CG et al : Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis : A European consensus statement. *Brain* 2005 ; 128 : 454-471
- 28) 高橋幸利, 山崎悦子, 松田一己 : 大脳白質をめぐって—画像と最新の知見. B. 大脳白質の変化・病変, 7) 炎症, a. Rasmussen 脳炎. *Clin Neurosci* 2009 ; 27 : 1279-1281
- 29) Takahashi Y et al : A substantial number of Rasmussen syndrome patients have increased IgG, CD4⁺ T cells, TNF α , and Granzyme B in CSF. *Epilepsia* 2009 ; 50 : 1419-1431
- 30) Rogers SW et al : Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. *Science* 1994 ; 265 : 648-651
- 31) Bien CG et al : Destruction of neurons by cytotoxic T cells : A new pathogenic mechanism in Rasmussen's encephalitis. *Ann Neurol* 2002 ; 51 : 311-318
- 32) 高橋幸利ほか : てんかんの新たな免疫学的治療法の開発に関する研究 : Rasmussen 症候群のペプチド療法開発のための研究. 平成 19-21 年度厚生省精神・神経疾患研究委託費 19 指-6 てんかんに対する新たな治療法開発と標準化に関する研究, 総合研究報告書, 2010 (4) : 57-79
- 33) 笹月健彦 (監訳) : 免疫生物学—免疫系の正常と病理—原書第 5 版—. 南江堂, 2003 : 83
- 34) 診断の手引き, 厚生労働省インフルエンザ脳炎・脳症研究班 (班長 : 森島恒雄), 2003

= 原著論文 =

ミオクロニー欠神てんかんの臨床症状と経過

池田 浩子¹ 藤原 建樹¹ 重松 秀夫¹ 今井 克美¹
久保田英幹¹ 久保田裕子¹ 高橋 幸利¹ 井上 有史²

要旨 ミオクロニー欠神てんかん (EMA) について、本邦では多数例のまとまった報告はない。EMA 9 例について、その臨床症状および経過を検討した。ミオクロニー欠神発作 (MA) の出現年齢は 1 歳 6 カ月～7 歳 8 カ月で、発症後の IQ は全員 80 未満であった。十分量の valproate sodium (VPA) 単剤あるいは VPA と ethosuximide (ESM) の併用治療が有効であった。全般強直間代発作合併の有無と発作予後との間には関係はみられなかった。1 回の MA の持続時間が長く、てんかん重延状態の既往がある症例は治療への反応が悪かった。EMA には治療反応良好群・不良群の 2 群があると考えた。

見出し語 ミオクロニー欠神てんかん、ミオクロニー欠神発作、ポリグラフ記録、ビデオ脳波同時記録

はじめに

ミオクロニー欠神てんかん (epilepsy with myoclonic absence ; EMA) は 1969 年に Tassinari らによって初めて報告された、ミオクロニー欠神発作 (myoclonic absence ; MA) を主徴とするてんかん症候群である¹⁾。MA の発作症状としては、律動性の強いミオクローヌスが観察され、脳波ではそれに伴い両側同期対称性の 3 Hz 棘・徐波複合を認める。EMA はまれなてんかん症候群であり、Tassinari らの報告によると Centre Saint Paul を受診した全てのてんかん患者のうち 0.5～1% であった¹⁾。本邦においては、1984 年に藤原らにより初めて EMA と診断された 4 症例が報告された²⁾。その後いくつかの症例報告があるが^{3)～5)}、ポリグラフで MA を確認した症例についてのまとまった検討はなく、経過を含めその実態については不明な点が多い⁶⁾。今回我々の経験した 9 症例の臨床症状および経過について報告する。

I 対象

意識のくもりと肩・頭部・前腕の強い律動性のある攣縮が臨床的に観察され、脳波上両側同期性にほぼ左右対称性の 3 Hz 棘・徐波複合とポリグラフで上肢近位筋の強直性収縮を認める発作を MA と定義し (図 1)、MA を唯一あるいは主徴とするてんか

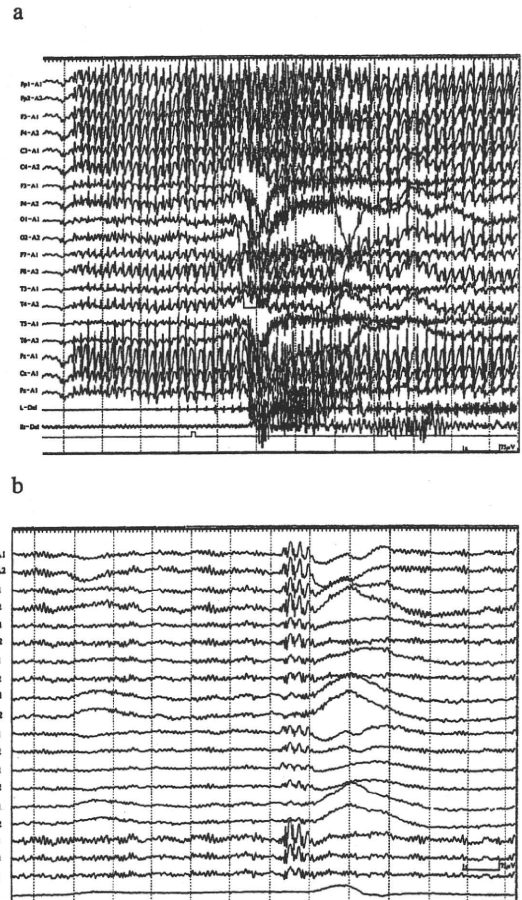


図 1 症例 9 の脳波

a : 発作時脳波, b : 発作間欠期脳波

第 50 回日本小児神経学会総会推薦論文

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 同 精神科

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・神経医療センター小児科
(池田浩子)

E-mail: hirikeda (a) szec.hosp.go.jp

(受付日: 2009. 6. 1, 受理日: 2010. 4. 22)

表1 各症例の臨床像と各種検査所見

症例	性	既往歴/ 背景疾患	家族歴	てんかん 発病年齢	MA 出現年齢	MA 出現前の 発作型	MA 出現後に併存 した発作型	発症前 発達遅滞	発症後の発達 (検査年齢 [歳]: 発症後年数 [年])	突発波	
										発作間欠期	発作時
1	F	Sotos syndrome	-	1y6m	1y6m	-	-	+	遅れあり (詳細不明)	g SW f S (tF, C)	2.5-3 Hz g SW
2	F	-	FS	3y6m	3y6m	-	GTC absence	-	IQ 70 (5:2)	g SW	3 Hz g SW
3	M	-	FS	1y6m	5y	GTC (1y6m) DS (1y6m)	-	+	IQ 40 (11:6)	-	3 Hz g SW
4	M	-	-	5y6m	5y6m	-	GTC	-	IQ 79 (9:4)	SW	3 Hz g SW
5	M	-	-	5y6m	5y6m	-	GTC	-	IQ 56 (12:7)	g SW f S	3 Hz g SW
6	F	FS	FS	3y	3y	-	-	-	IQ 79 (13:10)	g SW	3-4 Hz g SW
7	M	FS	-	5y8m	7y8m	GTC (5y8m)	GTC	-	IQ 67 (10:5)	m SW	3 Hz g SW
8	F	FS	FS	1y9m	1y9m	-	GTC	+	IQ 41 (14:13)	g SW f S (tC)	3-4 Hz g SW
9	F	-	-	1y6m	1y6m	-	GTC	+	IQ 49 (8:7) IQ 45 (16:15)	g SW f SW	3-4 Hz g SW

FS:febrile seizure, GTC:generalized tonic clonic seizure, DS:drop seizure, MA:myoclonic absence, m:multifocal, f:focal, g:generalized, S:spike, SW:spike and waves, +:あり(詳細不明), -:なし

表2 ビデオ脳波で確認されたMAの発作症状

症例	発作持続時間	発作頻度 (初診時)	意識減損の程度	自律神経症状	自動症
1	5~6秒	10回/日	様々	-	-
2	3~10秒	30~40回/日	深い	?	-
3	5~20秒	40~50回/日	深い	尿便失禁 顔面紅潮	-
4	20~40秒	15~20回/日	様々	尿失禁 顔面紅潮 咳	目前の物をごそごとと 触る, 部屋を歩き回る
5	40~80秒 時に7分前後	数回/日	深い	尿便失禁	物をごそごとと触る
6	10~20秒	2回/週	深い	-	-
7	7~15秒 時に10分以上	20~30回/日	軽い	-	服をまさぐる 物をつかみ離す 手で足をたたく 衣服のまさぐり 周りの物を触る
8	3秒~30分	30~40回/日	様々	顔色不良 呼吸変化	びよんびよん歩き回る 椅子の昇降
9	数~30分	30~40回/日	様々	尿便失禁	

ん症候群をEMAと診断した。1975年~2008年1月までに国立病院機構静岡てんかん・神経医療センターを受診したてんかん患者約3万例中、当院でのビデオ脳波同時記録, ポリグラフ記録から発作型がMAであることが確認され, EMAと診断された9症例を対象とした。

II 方法

診療録に基づいて, 発作頻度, 治療, 経過など臨床的特徴について後方視的に検討した。また, 記録されたビデオ脳波から, 発作症状と脳波について分析した。

III 結果

1. 臨床特性 (表1, 図2)

経過観察期間はてんかん発病後1年~37年(平均18年3カ月)で, 8例については5年以上経過していた。MAの出現年齢は1歳6カ月~7歳8カ月(平均3歳9カ月), 当センターへの初診年齢は1歳~14歳(平均9歳6カ月)であった。性別は男4例, 女5例であった。家族歴については, 4例において, 父, 母, 同胞, 叔父に熱性けいれんの既往を認めた。てんかんの既往はなかった。神経放射線学的所見では, 6例は正常, 1例に透明中隔嚢胞, 1例に軽度大脳萎縮を認めた。症例1の軽度筋緊張低下以外は, 残りの全ての症例において明らかな神経学的異常は認めなかった。

表3 抗てんかん薬の治療反応性

症例	1	2	3	4	5	6	7	8	9
VPA	-	++	-	-	-	-	-	++	-
ESM	N	-	-	N	-	N	-	N	-
CZP	N	-	N	N	-	-	-	N	-
VPA+ESM	++	N	N	++	N	++	N	N	N
VPA+CZP	-	+	N	N	N	N	N	N	N
ESM+CZP	N	N	N	N	N	N	N	N	N
VPA+ESM+CZP	N	N	N	N	N	N	++ (*)	N	+
VPA+ESM+AZA	N	N	+	N	++	N	++	N	N
VPA+ESM+PRM	N	N	++	N	N	N	N	N	N
CBZ+/-他剤	N	N	-	-	N	N	-	N	-
PHT+/-他剤	N	-	-	N	-	N	-	++ (*)	+
PB+/-他剤	N	-	-	N	-	+	-	-	+
ketogenic diet+他剤	N	-	N	N	N	N	N	N	N

- : 無効, + : 発作消失<50%, ++ : 発作消失, N : 未実施, * : myoclonic absence 以外の発作に有効
 VPA: valproate sodium, ESM: ethosuximide, CZP: clonazepam, AZA: acetazolamide, PRM: primidone, PHT: phenytoin,
 PB: phenobarbital, CBZ: carbamazepine

2. 発作症状ならびに脳波・臨床対応 (表1, 2)

初診時の脳波では、背景活動は正常かあるいはわずかに徐波化していた。発作間欠期脳波に突発性異常波を認めなかったのは症例3のみで、1例は多焦点性の棘・徐波、残り7例では2.5~4 Hzの広汎性棘・徐波複合を認め、うち4例は焦点性の棘波、棘・徐波を示した。発作時脳波では、全例2.5~4 Hz前後の両側同期性、ほぼ左右対称性の律動的な棘・徐波複合の群発を示し、ポリグラフ記録にて僧帽筋もしくは三角筋の強直性収縮を示す筋電図所見を伴っていた。MAの持続時間は、長短さまざまであった。30秒以上持続するMAが5例で観察され、うち2例(症例8, 9)では30分に及ぶてんかん重延状態が頻回に観察された。発作頻度は、1日数回から数十回であった。意識減損の程度は、呼びかけにも全く反応せず、発作中の記憶がなく深いものから、反応可能な程度に浅いものまでさまざまであった。5例に自律神経症状を認めた。発作時の自動症を5例に認め、激しい動きを特徴とするものが多かった。過呼吸でMAが誘発されたのは8例中4例であった。

3. 臨床経過 (表1~3, 図2)

1) 発作型の経過

全経過でMAを唯一のてんかん発作としていたのは2例のみであり、残りはMA以外の発作型を合併し、MAが必ずしも初発症状ではなかった。症例8では、ときにMAに引き続いて片側への眼球偏位、頭部の軽度回旋、同側の間代性の発作という局在性要素をもつ発作へ移行した。症例9では、一側への眼球偏位・頭部回旋する左右非対称なMAを呈した。

2) 知的予後

8例で知的面での評価が可能であった。検査時年齢は発症後2~13年(平均7年)と一定ではないが、検査時の知的レベルは4例でIQ40~59、他の4例はIQ60~79であった。

3) 抗てんかん薬への反応性

てんかん発症から治療開始までの期間は、平均1年7カ月

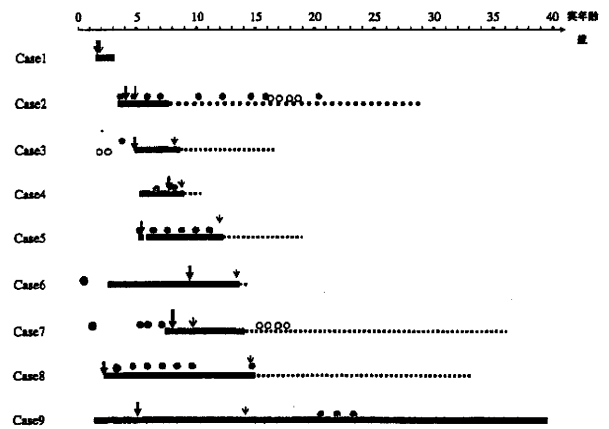


図2 各症例の臨床経過

FS: febrile seizure, GTC: generalized tonic clonic seizure, MA: myoclonic absence
 ↓ : 当院初診, = : MA, --- : MA消失後追跡期間, ↓ : 治療開始
 ● FS, ● GTC, ○ others

であり、6年という症例もあった。VPAのみでMAが消失した例は2例であった。ESMのみで有効な症例はなかったが、5例ではVPAとの併用あるいはVPAと他剤との3剤併用が有効であった。症例7ではMA消失後に自己断薬したが、その後20年以上再発なく経過している。9例中1例は各種抗てんかん薬をさまざまな組み合わせで試みたが、38年間MAは一度も消失しなかった。10歳までにMAが抑制されなかった5例中4例で5分以上持続するMAが認められた。逆に10歳未満でMAが抑制された4例では、1分を超えるMAは認められなかった。なお、MA以外の発作型と発作予後との関係では、10歳までにMAが発作抑制されなかった5例中4例、10歳未満でMAが抑制された4例中3例に全般性強直間代発作(generalized tonic clonic seizure; GTC)を合併していた。GTCと発作抑制までの経過には関連はみられなかった(図2)。

4. 症例提示

以下に治療経過良好であった症例4と難治な経過を呈した症例9を示す。

症例4：分娩周産歴に特記すべき事項なし。6歳頃まで発達遅れの遅れは気づかれていなかった。5歳半ばから律動的なミオクロウヌスを伴い上肢が段つきに挙上していく発作が毎日1回程度出現するようになり、その後徐々に発作回数は増加、7歳頃には1時間に1回の発作頻度となった。VPA, carbamazepine (CBZ), zonisamide (ZNS) が試みられたが発作消失にいたらず、GTCも出現するようになり、8歳時に当センターへ精査加療目的で入院した。入院時の神経学的所見に異常は認められなかった。発作間欠期脳波では、背景活動は正常、両側広汎性同期性の3Hzの棘・徐波複合を認めた。ビデオ脳波ポリグラフにて確認された発作は、突然動作停止し、眼球上転または、右あるいは左に眼球偏倚して、両上肢を肘で屈曲させて律動的・段つきに攣縮させながら肩の高さまで挙上するもので、頭部は右へ軽く偏向することが多かった。発作の持続時間は20～40秒程度で、この間呼名に応じず、発作後に発作中のできごとは想起できなかった。また、発作中に尿失禁を伴うこともあった。発作時脳波は上肢の律動的な動きに対応して両側広汎性だが、右側優位の3Hz棘・徐波複合が認められた。頭部MRIには明らかな異常はなかった。

治療については、ESMを600mgに増量したところ回数は半減した。しかし、発作がなお持続していたためVPAを550mgへ増量し発作は消失した。以降2年間発作の再燃なく経過している。

症例9(図1)：分娩・周産歴問題なし。乳幼児期より軽度精神運動発達遅れの遅れを指摘されていた。1歳6カ月時、強い律動的なミオクロウヌスを伴いながら両上肢挙上、意識減損する発作が出現した。発作は各種抗てんかん薬治療に抵抗性に経過、14歳時、当院初診となった。発作間欠期脳波では、背景活動は軽度徐化、両側広汎性同期性の3Hz棘・徐波複合を認めた。発作は頭を軽く右に向け、両上肢を律動的に攣縮させ、ほぼ肩の高さまで段つきに挙上させるもので、ジャンプする、歩き回るなどの激しい自動症を伴った。しばしば尿失禁を認めた。発作の持続時間は長く、しばしば30分を超えた。経過中、GTCも出現した。発作時脳波は両側広汎性3-4Hz棘・徐波複合を示していた。頭部MRIでは左前頭側頭葉の軽度萎縮がみられた。VPA, CZPにESMを追加したところ発作の持続時間は短縮したが、発作頻度は変わらなかった。GTCにはphenytoin, phenobarbitalが一過性に有効であった。Diazepam, sulthiame, acetazolamide, ZNSも試みたが変化はなかった。39歳の現在、発作頻度は減少傾向にはあるが発作抑制には至っていない。

IV 考 察

EMAの主たる発作であるMAは、1969年にTassinariらによって初めて記載され、その後MAを特徴とするてんかんが

多数報告された¹⁾。その後1989年の国際分類用語委員会において、この症候群は承認され、潜性あるいは症候性全般てんかんに位置づけられた⁷⁾。

EMAでは発作時脳波所見は定型欠神と区別できないが、典型的には肩・腕などの近位筋に律動的なミオクロウヌスを伴い、ポリグラフにて強直性収縮を認める点が定型欠神とは大きく異なる¹⁾。また、我々の症例でもみられたように、ときに尿・便失禁などの自律神経症状を伴う点や、意識減損の程度も深いものから浅いものまでさまざまである点なども定型欠神とは異なる。定型欠神では発作の持続時間が30秒を超えることは例外的である⁸⁾。しかし、今回対象とした約半数の症例(5/9)で30秒以上の発作の持続が観察され、さらに2例では30分以上のてんかん重延状態が観察されており、MAでは発作の持続時間が長いことが特徴のひとつと考えられた。

MAの病態生理学的機序は不明である。Bureauらは、ミオクロウヌスに重なる強直性の筋収縮には二次運動野が関連している可能性をあげている⁹⁾。我々は、欠神発作で示唆されるthalamocortical network¹⁰⁾に加え、大脳基底核の関与も推測している。

TassinariらはEMAの2/3の症例で、MA以外の発作型をMA経過中やMA発症前に認めたと記載している¹¹⁾。我々の症例でも9例中7例にGTC、欠神発作を認めた。Centre Saint Paulの40症例についての長期予後の検討では15症例のみでMA消失(グループ1)、残りの25症例では発作は持続し(グループ2)、うち5例に関しては、経過中MAは消失したが、強直発作など別の発作が出現した。グループ1と2の大きな違いは合併するGTCの有無であると報告している⁹⁾。しかし、我々の9症例では、MAが持続していたのは1例のみで、残り8例では、MAはGTCの有無に関係なく完全に消失していた。早期発病例では予後が良いとのVerrotiらの報告があるが¹²⁾、発作抑制におけるTassinariらの報告と我々の症例との予後の違いは、発病年齢が比較的低いことに関連しているのかもしれない。発作予後については、5分以上の発作持続時間をもつ4症例の発作抑制時年齢は、10歳を超えていた。うち2例(症例8, 9)では30分以上のMA重延状態が繰り返し認められた。症例9は39歳の現在もMA寛解に至っていない。MAの発作持続時間が長く分単位に及ぶ症例、頻回にMA重延状態の既往のある症例では発作コントロールが困難な傾向があり、MAの持続時間と発作予後が関係すると推測された。

今回の研究ではてんかん発病前に発達検査を実施した症例はなかった。しかし、評価時点では、遅れのレベルには幅があるものの、すべて精神遅滞を伴っていた。Tassinari, Bureauらは、発作持続グループの方が精神運動発達障害は重度であるとし、Verrotiらは早期発症の症例は発作抑制されやすく、知的面での障害が少ないと報告している⁹⁾¹²⁾。長期の知的予後を明らかにするためには、運動・知的面での縦断的

評価が必要と思われる。

最終発作年齢については、適切な治療開始年齢に左右される。9例中2例はVPAの増量により発作が消失し、その後VPA単剤で良好に経過した。VPA単剤で発作が消失した症例を、Verrottiは3例、Manonmaniらは1例を報告している¹²⁾¹³⁾。自験例ではVPA、ESMともに低用量で発作が消失した例があるものの、VPA・ESMが適切な治療域に達してようやく発作抑制された症例が多かった。MAが消失した8例中6例で、VPAとESMが併用されていた。VPAとESMの併用以外に、PB、VPA、benzodiazepine系の併用で発作抑制を得た報告がある⁹⁾。また、Manonmani¹³⁾¹⁴⁾、Wallace¹⁴⁾はVPAあるいはESMとlamotrigineの併用が有効であったと報告している。我々の9例中2例においては、それぞれ18歳、10歳で断薬し、断薬後5年以上発作はない。しかし、Bureau、Tassinariらが難治な症例群の存在について述べているように¹⁵⁾、自験例にもMAが持続し薬剤抵抗性を示す難治例が存在していた。

今回の研究対象数は9例と少ないため、今後症例を集積しさらなる検討を行いたい。また、近年、ことに分子生物学の進展により、従来症候性とされていた症候群の背景に遺伝子異常等がみつかるとともに、てんかん分類上の位置づけにかかわらず、今後、本症候群の病態基盤が明らかになる可能性に期待したい。

本論文の要旨は第50回日本小児神経学会総会(2008年5月、東京)において発表した。

文 献

- 1) Tassinari CA, Bureau M. Epilepsy with myoclonic absences. In: Roger J, Dravet D, Bureau M, Dreifuss FE, Wolf P, eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. London: John Libbey Eurotext, 1985:121-9.
- 2) Fujiwara T, Yagi K, Seino M. Four cases of epilepsy with myoclonic absences—a peculiar epileptic syndrome in childhood. *Brain Dev* 1985;7:182.
- 3) 亀田桂司, 若井周治, 石川幸辰, 岡部 稔, 永岡正人, 南 良二. クロナゼパムが徴候を示した epilepsy with myoclonic absence の1症例. *脳と発達* 1989;21:289-93.
- 4) 藤本伸治, 金山 学, 石川達也, ら. 転倒を伴った乳児期発症ミオクロニー欠神てんかんの1例. *てんかん研究* 1993;11:146-52.
- 5) 亀井 淳, 藤井幸晴, 赤坂真奈美, 千田勝一. 臭化剤によるミオクロニー欠神てんかんの治療. *てんかん研究* 2005;23:137-42.
- 6) 藤原建樹. ミオクロニー欠神てんかん. 清野昌一, 大田原俊輔, 編. *てんかん症候群*. 東京:医学書院, 1998:283-9.
- 7) Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-99.
- 8) Yagi K, Seino M, Fujiwara T. Typical and atypical epileptic absence seizures. In: Akimoto H, Kazamatsuri H, Seino M, Ward AA, eds. *Advances in epileptology: the XIIIth Epilepsy International Symposium*. New York: Raven Press, 1982:49-53.
- 9) Bureau M, Tassinari CA. Syndrome of myoclonic absences. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 4th ed. Montrouge: John Libbey Eurotext, 2005:337-44.
- 10) Meeren HK, van Luijckelaar G, Lopes da Silva F, Coenen A. Evolving concepts on the pathophysiology of absence seizures; the cortical focus theory. *Arch Neurol* 2005;62:371-6.
- 11) Tassinari CA, Bureau M, Thomas P. Epilepsy with myoclonic absences. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss F, Perret A, Wolf P, eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 2nd ed. London: John Libbey Eurotext, 1992:151-60.
- 12) Verrotti A, Greco R, Chiarelli F, Domizio S, Sabatino G, Morgese G. Epilepsy with myoclonic absences with early onset: a follow-up study. *J Child Neurol* 1999;14:746-9.
- 13) Manonmani V, Wallace SJ. Epilepsy with myoclonic absences. *Arch Dis Child* 1994;70:288-90.
- 14) Wallace SJ. Myoclonus and epilepsy in childhood: a review of treatment with valproate, ethosuximide, lamotrigine and zonisamide. *Epilepsy Res* 1998;29:147-54.
- 15) Bureau M, Tassinari CA. Epilepsy with myoclonic absences. *Brain Dev* 2005;27:178-84.

Symptoms and Clinical Course of Epilepsy with Myoclonic Absences

Hiroko Ikeda, MD, Tateki Fujiwara, MD, Hideo Shigematsu, MD, Katsumi Imai, MD, Hidemoto Kubota, MD, Yuko Kubota, MD, Yukitoshi Takahashi, MD, and Yushi Inoue, MD
National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, Shizuoka

There is no comprehensive study so far in Japan on epilepsy with myoclonic absences (EMA), characterized by myoclonic absences (MA) as a specific seizure type. We retrospectively studied 9 patients (4 males and 5 females) with EMA confirmed by ictal video EEG and polygraph (EEG+EMG) recordings. The age at MA onset ranged from 18 to 92 months and the age at the last follow-up ranged from 3 to 39 years. The patients had IQ of 40 to 79. Eight patients had been free from seizures for more than one year at the last follow up. MA was controlled by valproate sodium monotherapy or combination of valproate sodium and ethosuximide with appropriate plasma levels. Generalized tonic clonic seizures and severe mental retardation were not necessarily associated with poor seizure outcome. Patients with long MA duration or MA status epilepticus were prone to be refractory to medication. EMA can be divided into two subgroups based on the seizure outcome, favorable and unfavorable. Further large-scale study is required.

No To Hanatsu 2011;43:14-8

= 症例報告 =

髄液中抗グルタミン酸受容体 $\delta 2$ および $\epsilon 2$ 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 例白井 大介^{1,2} 満田 直美¹ 細川 卓利¹ 藤枝 幹也¹ 高橋 幸利³ 脇口 宏¹

要旨 麻疹・風疹混合ワクチン接種 1 カ月後に、遷延する小脳症状を呈し、転換性障害との鑑別に苦慮した 13 歳女子例を経験した。重度の体幹失調で発症し、客観的な検査所見を欠き、奇妙な日内変動を認めるようになったことから、小脳症状の原因は転換性障害が疑われた。その後、髄液中抗グルタミン酸受容体 (GluR) $\delta 2$ 抗体陽性、リンパ球刺激試験で GluR $\delta 2$ 抗原に対する反応陽性および慢性期の SPECT で小脳血流低下を認めたため、自己免疫機序による遷延性小脳失調症と、続発した転換性障害による小脳症状の修飾と診断した。髄液中抗 GluR $\delta 2$ 抗体が転換性障害と自己免疫機序による小脳失調症の鑑別に有用である可能性が示唆された。

見出し語 小脳失調, 抗グルタミン酸受容体抗体, 転換性障害, 自己免疫

はじめに

グルタミン酸受容体 (GluR) $\delta 2$ サブユニットは小脳 Purkinje 細胞に特異的に発現し、その髄液抗体はオプソクロームス・ミオクロームス症候群¹⁾、慢性小脳炎²⁾などで陽性になることが知られている。今回、筆者らは重度の体幹失調・歩行障害で発症した遷延性小脳失調症の 13 歳女子例を経験したが、経過中、転換性障害を合併し、診断、病勢の評価に苦慮した。急性小脳失調症 (acute cerebellar ataxia; ACA) は自己免疫反応と考えられているが³⁾、自験例では経過中、髄液中抗 GluR 抗体が持続陽性で、抗 GluR $\delta 2$ 抗体が転換性障害と神経疾患としての小脳失調症の鑑別に有用である可能性が示唆された。

I 症 例

症 例 13 歳, 女子。

主 訴 重度の体幹失調。

既往歴 発達正常で、特記事項なし。X 年 5 月 30 日に MR ワクチンを接種。

現病歴 X 年 6 月 20 日の朝から咳嗽、頭痛、倦怠感が出現した。同日の昼から失調性歩行が出現し、自宅で休んでい

た。翌日には症状が進行し、座位保持も困難になったので、近医を受診した。頭部 CT 所見は正常で、急性小脳失調症を疑われ当科へ紹介入院した。健康食品等の摂取や薬物の使用はなかった。

入院時現症 意識は清明でバイタルサインに異常はなかった。重度の体幹失調を認め、両足を開き、酩酊歩行で右方向へ倒れこみ、独歩は不可能であった。指-鼻-指試験は拙劣であった。測定障害、軽度の企図振戦と深部腱反射の低下を認めた。左右差は明らかでなかった。挺舌で右側への偏奇を認めたが、その他の脳神経症状、病的反射は認めなかった。

入院時検査所見 末梢血および生化学検査、甲状腺機能には異常はなかった。麻疹抗体と風疹抗体は既感染、ヒトパルボウイルス抗体、EB ウイルス抗体は未感染を示唆する所見であった。髄液、咽頭スワブ、尿からのウイルス分離はすべて陰性であった。マイコプラズマ IgM 抗体は陽性であったが、ペア血清での PA 抗体に有意の上昇はなかった。抗ガングリオシド抗体は陰性で、尿中 HVA・VMA に異常はなかった。胸部 X 線写真、腹部超音波検査、頭部・脊髄 MRI、¹²³I-SPECT、末梢神経伝導速度には異常を認めなかった。

入院約 1 カ月後 (7 月 23 日) に施行した髄液検査では、細胞数 1/mm³、蛋白 25 mg/dl、糖 56 mg/dl、乳酸 13.9 mg/dl、neuron-specific enolase 14.0 ng/ml、myelin basic protein \leq 31.2 pg/ml、IgG index 0.72>、と、いずれも異常なく、オリゴクロナルバンドは陰性であった。退院後に、7 月 23 日に提出した髄液中抗 GluR $\epsilon 2$ -IgG 抗体陽性 (イムノプロット法) が判明した。8 月 25 日に再検した髄液でも、同抗体が陽性 (イムノプロット法) であった。また、ELISA 法では抗 GluR $\epsilon 2$ 抗体に加え抗 GluR $\delta 2$ 抗体も検出された (表 1)。GluR $\delta 2$ 抗原、GluR $\epsilon 2$ 抗原、および MR ワクチンを抗原としてリンパ

¹ 高知大学医学部小児思春期医学

² 高知県立幡多けんみん病院小児科

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 〒420-8688 静岡市葵区漆山 886

国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター小児科

(白井大介)

E-mail: dusui(a)szec.hosp.go.jp

(受付日: 2009. 9. 24, 受理日: 2010. 4. 22)

表1 血液中および髄液中抗 GluR 抗体 (ELISA 法による OD 値)

血液					
	E2-NT2	E2-M3-4	E2-CT1	D2-NT	D2-CT
(健康対照)	0.415±0.102	0.591±0.123	0.496±0.109	0.568±0.039	0.617±0.049
X/7/7	0.399	0.642	0.507	0.546	0.507
X/8/25	<u>1.319</u>	<u>1.719</u>	<u>1.461</u>	<u>1.409</u>	<u>1.356</u>
X+1/3/25	0.501	0.643	0.574	0.589	0.638
髄液					
	E2-NT2	E2-M3-4	E2-CT1	D2-NT	D2-CT
(疾病対照)	0.188±0.091	0.200±0.087	0.211±0.082	0.180±0.109	0.298±0.111
X/7/23	<u>0.540</u>	<u>0.534</u>	<u>0.569</u>	<u>0.346</u>	<u>0.534</u>
X/8/25	<u>0.541</u>	<u>0.607</u>	<u>0.663</u>	<u>0.589</u>	<u>0.706</u>
X+1/3/25	<u>0.571</u>	<u>0.584</u>	<u>0.583</u>	<u>0.367</u>	<u>0.618</u>

対照の+1 SD 以上を陽性とした (表中下線部)。

E2-NT2 : GluRε2N 末抗体の OD 値, E2-M3-4 : GluRε2M3-4 細胞表面抗体の OD 値,

E2-CT1 : GluRε2C 末抗体の OD 値, D2-NT : GluRδ2N 末抗体の OD 値,

D2-CT : GluRδ2C 末抗体の OD 値

球刺激試験 (lymphocyte stimulation test ; LST) を施行した。結果は対照 636 c. p. m, phytohemagglutinin (PHA) 24009 c. p. m であり, GluRδ2 抗原 (400 μg/ml) 刺激に対する反応は 3437 c. p. m, stimulation index (S. I.) 5.4 と陽性であったが, GluRδ2 抗原 (400 μg/ml) に 6,250 倍希釈 MR ワクチンを付加した刺激に対する反応は, 3,846 c. p. m., S. I. 6.4 で, MR ワクチン付加による相乗的増幅反応は観察されなかった。GluRε2 抗原 (400 μg/ml) + 6,250 倍希釈 MR ワクチン刺激, および 6,250 倍希釈 MR ワクチン単独刺激に対する反応は陰性 (844 c. p. m, S. I. 1.3 および 596 c. p. m., S. I. 0.94) であった。

入院後経過 体幹失調が主で四肢運動失調症状が軽微であったので, ACA の片葉小節葉症候群と考え, 無治療で経過観察を行った。入院 5 日目 (第 6 病日) までは, 日々, 症状は改善し, 測定障害, 企図振戦は消失したが, その後の改善は乏しく, 支えがなければ歩行困難で, 挺舌の右偏奇, 腱反射低下は第 13 病日まで持続した。

その後, 1 週間程度は症状が不変であったが, 発症 4 週目頃から, 近くに人目がない時, あるいはトイレに行く際などに比較的安定して歩行していることが目撃され, 回診時や病気のことに尋ねられると急に座位が不安定になるということが観察された。また, 歩行中に何度も転倒したが, 必ず安全に転ぶなど, ACA では説明がつかないエピソードが頻繁に認められるようになった。

心因性反応の関与を疑っていたところ, 本人自らクラブ活動での人間関係の悩みなどを告白し, ACA の遷延ではなく, 身体表現性障害の転換性障害を合併したと考えた。診察時には失調症状が増悪するので小脳症状の評価が困難であったが, ACA は軽快もしくはほぼ治癒したと判断し, 2 カ月足らずの経過で退院した。

クラブ活動は疾患を理由に円満に退部できたが, 退院後も間欠的に体幹失調の増悪を繰り返し, ACA の関与については

入院中と同様に評価が困難であった。

発症 4 カ月後, 感冒罹患時に数日間, 体幹失調が悪化したことが, 同時期の頭部 MRI では異常を認めなかった。

発症 9 カ月後にも体幹失調は持続しており, 再評価のため入院した。SPECT で小脳血流の低下を認め (図 1), 髄液中抗 GluRδ2-IgG 抗体も依然として陽性で (表 1), ACA の遷延も否定できなかった。イムノプロット法では経過を通じて髄液中抗 GluRδ2 抗体は陰性であったが, より感度の高い ELISA 法で測定した GluRδ2 各ドメインに対する髄液抗体値は, X 年 7 月から 8 月にかけて約 1.5 倍に上昇し, 発症 8 カ月後には X 年 7 月の値に復していた。GluRε2 各ドメインに対する髄液抗体値は変化が見られなかった。

また, 家族の強い希望もあり, ステロイドパルス療法 1 クールを施行したが, 効果は認められなかった。発症から 1 年が経過した現在も体幹失調は持続しているが, 日常生活はほぼ可能で, 学校にも欠席は多いが登校している。

II 考 察

ACA は幼児期に好発し, 予後良好で, その多くは 2~3 週, 長い例でも 2 カ月程度で症状が改善する³⁾。ACA は自己免疫反応と考えられており, 抗 centrosome 抗体⁴⁾, 抗 APL 抗体⁵⁾, 抗 triosephosphate isomerase 抗体⁶⁾などの関与を示唆する報告がみられている。自験例は, 入院時は ACA と診断したが, 年長例であることや, 舌下神経麻痺を示唆する挺舌の偏奇, 小脳症状の日内変動や遷延など, ACA として非典型であった。客観的な検査所見が得られておらず, 学校生活でのストレスの存在が明らかになった点から, ACA ではなく, 転換性障害が小脳症状の原因と考えられた。しかし, 小脳特異的に発現される GluRδ2 に対する髄液中抗体が持続的に陽性であった点や, LST で GluRδ2 抗原に反応を認めたこと, 回復期に施行した SPECT で小脳の血流低下を認めたことから,

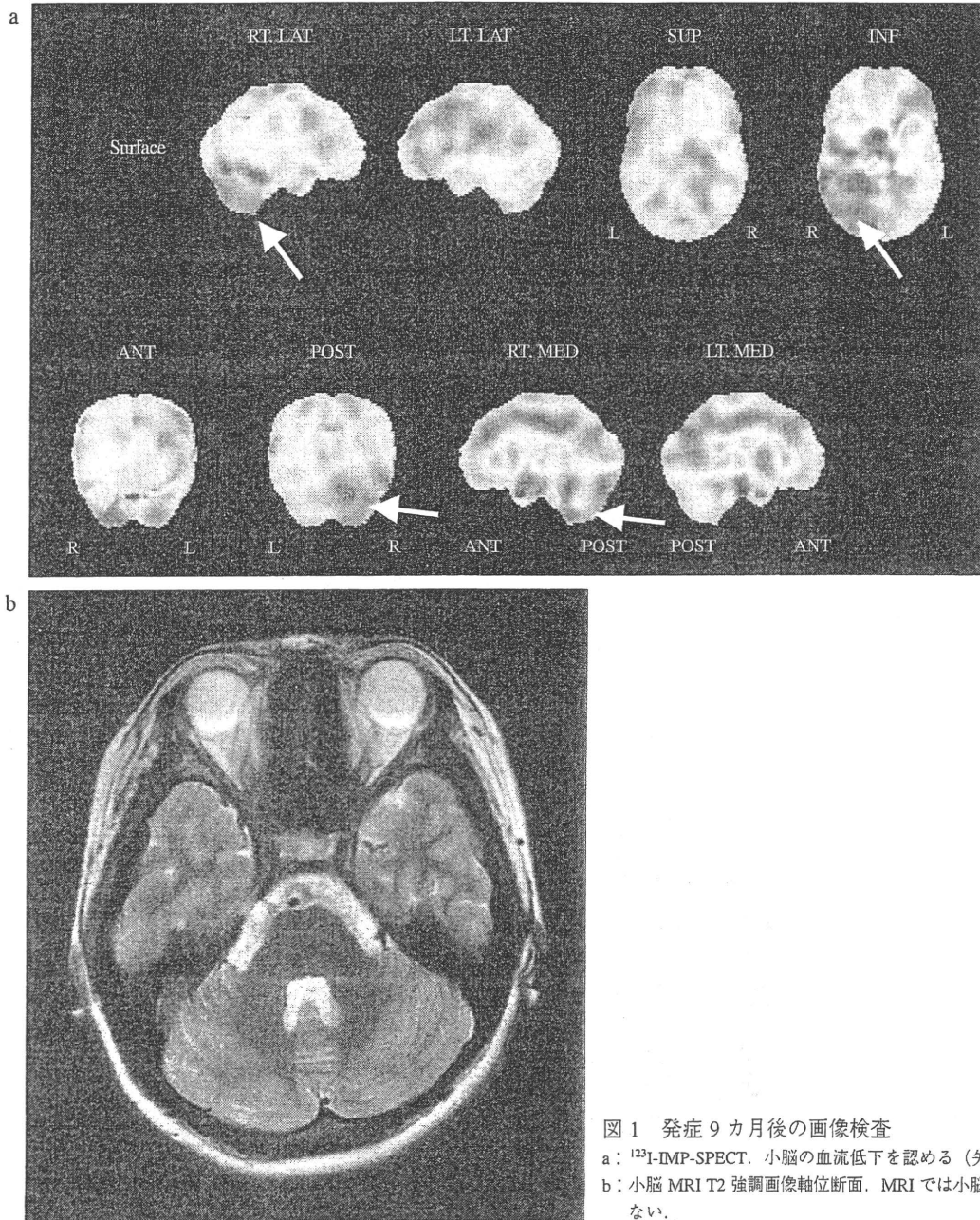


図1 発症9カ月後の画像検査
 a: ¹²³I-IMP-SPECT. 小脳の血流低下を認める(矢印).
 b: 小脳 MRI T2 強調画像軸位断面. MRI では小脳に異常を認めない.

身体疾患としての ACA は存在しており、入院をきっかけに疾病利得が生じ、転換性障害を二次性に併発した症例であると判断した。

N-methyl-D-aspartate (NMDA) 型 GluR のひとつである GluR ϵ 2 は、胎生期中枢神経系に広く発現し、生後は前脳に限局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・学習にかかわる重要な分子である。抗 GluR ϵ 2 抗体は Rasmussen 症候群、急性脳炎ほか、さまざまな疾患で陽性になることが報告され、自己免疫性中枢神経疾患の病態マーカーと考えられている^{7)~9)}。また、GluR δ 2 サブユニットは

小脳 Purkinje 細胞特異的に発現しており¹⁰⁾、オプソクロノス・ミオクロノス症候群¹⁾、急性小脳失調・小脳炎¹¹⁾、慢性小脳炎²⁾、などで髄液抗体が陽性になることが報告されている。

抗 GluR ϵ 2 抗体が認識するエピトープは、Rasmussen 脳炎では主に C 末端で、急性脳炎・脳症では N 末端が病態に重要なエピトープとなることが報告されている^{7)12)~14)}。自験例で検出された抗 GluR 抗体が認識しているエピトープは、 δ 2 抗体、 ϵ 2 抗体ともに N・C 末端を含む広範囲にわたっていた(表1)。また、髄液中抗 GluR δ 2 抗体は N 末、C 末抗体とも

に、発病1カ月後にすでに高値で、2カ月後には、さらに約1.5倍に増加した。血清抗 GluR δ 2 抗体は N 末・C 末とも発病1カ月後には上昇なく、2カ月後に上昇した。このことは、①抗 GluR δ 2 抗体は中枢神経系 (CNS) で産生されていたこと、②自験例の ACA 発症には抗 GluR δ 2 抗体の関与はなかったか、あっても弱かったこと、③ACA 発症により小脳 Purkinje 細胞が損傷し、GluR δ 2 抗体が関与した免疫性小脳炎が続発して小脳失調症状が遷延した可能性があること、などを示唆していると考えられた。高橋らは Rasmussen 症候群における病態を、何らかの感染後に感作をうけたナイーブ T 細胞が活性化してエフェクター T 細胞になり、血液脳関門をこえて CNS に侵入し、交差反応可能な神経分子を発現した神経細胞にアポトーシスを誘導し、変性した GluR などに対し CNS 内で抗神経抗体が作られ、その抗体も何らかの役割を果たしている、と推定している¹⁵⁾。自験例においても GluR δ 2 抗原に反応する T リンパ球の存在が LST で確認されており同様な機序で感作リンパ球や抗 GluR δ 2 抗体が病態に寄与したと考えられた。

転換性障害と髄液中抗 GluR 抗体の関連についての報告はない。しかし、病因不明の成人発症の新規てんかん女性患者で NR1+NR2 (GluR ϵ) 抗体陽性であった5例中4例で、うつ、幻覚、病的笑い、興奮などの精神症状を認めたとの報告があり¹⁶⁾、このことから、抗 GluR ϵ 2 抗体が自験例の転換性障害発症に関与している可能性も否定できないと考えられた。抗 GluR ϵ 2 抗体の精神症状に及ぼす影響については今後の症例の蓄積が望まれる。

ACA は感染後や、MR ワクチンを含むワクチン接種後に発症することが知られており³⁾¹⁷⁾、自験例では、明らかな先行感染を欠くことから、MR ワクチン接種の関与を疑った。DPT ワクチン接種後の抗 GluR δ 2 抗体陽性の慢性小脳炎の報告では、LST で GluR δ 2 抗原+DPT ワクチンで相乗的な反応増強を認めており、細胞性免疫の関与も示唆されている¹⁸⁾。自験例では GluR ϵ 2 抗原および GluR δ 2 抗原、あるいは MR ワクチンを抗原とした LST で、GluR δ 2 に感作された T リンパ球の存在が明らかになったが、MR ワクチン抗原追加による相乗的な増幅反応はみられず、MR ワクチンの関与を積極的に示唆する所見は得られなかった。しかし、麻疹・風疹の抗体を獲得していることから、MR ワクチンが児の免疫系に何らかの影響を与えたことはまちがいない。

小児の急性小脳失調・小脳炎の画像診断については小脳血流の低下を認めたとする報告¹⁹⁾も血流変化はないとする報告¹¹⁾¹⁷⁾もあるが、自験例では CT, MRI, 急性期の SPECT, いずれも有意な所見を認めなかった。しかし、発症9カ月後の SPECT では小脳血流低下を認め、複数回の SPECT 施行が必要である可能性も考えられた。急性期 SPECT に異常所見がなく、慢性期に出現した理由は、抗 GluR δ 2 抗体による続発性、免疫性の慢性小脳炎の存在を示唆していると考えられた。

ACA の診断は除外診断によることが多いが、幼児期に好発するので心因反応を考慮する必要性はほとんどない。しかし、自験例のように転換性障害により症状が修飾された場合には、診断および病状経過の評価が困難である。そのような条件下では、疾患特異的ではないものの中枢神経に対する自己抗体である髄液中抗 GluR δ 2 抗体の ELISA 法による検出は、小脳失調症などの中枢神経炎に矛盾しない臨床症状のある患者における診断ならびに病態マーカーとして有用である可能性が示唆された。

本論文の要旨は第51回日本小児神経学会総会(平成21年5月, 米子)にて発表した。

文 献

- 1) 高橋幸利, 西村成子, 坂口直美, ら. オブソクローヌス・ミオクローヌス症候群における抗 GluR δ 2 抗体. *Neuroimmunology* 2003;11:78.
- 2) 杉山延喜, 浜野晋一郎, 望月美佳, 田中 学, 高橋幸利. 抗グルタミン酸受容体 δ 2 抗体が陽性の慢性小脳炎の1例. *脳と発達* 2004;36:60-3.
- 3) Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. 衛藤義勝, 監修. *ネルソン小児科学*. 原著第17版. 東京:エルゼビアジャパン, 2005:2045.
- 4) Fritzlter 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.
- 5) Josephson C, Nuss R, Jacobson L, et al. The varicella-autoantibody syndrome. *Pediatr Res* 2001;50:345-52.
- 6) Uchibori A, Sakuta M, Kusunoki S, Chiba A. Autoantibodies in postinfectious acute cerebellar ataxia. *Neurology* 2005;65:1114-6.
- 7) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al. Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. *Neurology* 2003;61:891-6.
- 8) 高橋幸利. 小児期の中枢神経感染症による難治てんかんにおける抗 GluR ϵ 2 自己抗体の存在. *日児誌* 2002;106:1402-11.
- 9) Pleasure D. Diagnostic and pathogenic significance of glutamate receptor autoantibodies. *Arch Neurol* 2008;65:589-92.
- 10) Araki K, Meguro H, Kushiya E, Takayama C, Inoue Y, Mishina M. Selective expression of the glutamate receptor channel δ 2 subunit in cerebellar Purkinje cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;197:1267-76.
- 11) Shihara T, Kato M, Konno A, Takahashi Y, Hayasaka K. Acute cerebellar ataxia and consecutive cerebellitis produced by glutamate receptor δ 2 autoantibody. *Brain Dev* 2007;29:254-6.
- 12) Takahashi Y, Mine J, Kubota Y, Yamazaki E, Fujiwara T. A substantial number of Rasmussen syndrome patients have increased IgG, CD4+T cells, TNF α , and Granzyme B in CSF. *Epilepsia* 2009;50:1419-31.
- 13) 高橋幸利. 抗グルタミン酸受容体 ϵ 2 抗体と辺縁系脳炎. シンポジウム:非ヘルペス性辺縁系脳炎 (NHLE) 再考. *Neuroinfection* 2007;12:39-44.
- 14) 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. シンポジウム:抗 NMDA 受容体抗体陽性脳症. *臨床神経* 2008;48:926-9.
- 15) 高橋幸利, 久保田裕子, 今井克美, 池田浩子, 山崎悦子. 小児の慢性進行性持続性部分てんかん・ラスムッセン症候群. *小児内科* 2009;41:445-9.
- 16) Niehusmann P, Dalmau J, Rudlowski C, et al. Diagnostic value of

- N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in women with new-onset epilepsy. *Arch Neurol* 2009;66:458-64.
- 17) 杉山延喜, 松田晋一, 小池隆志, ら. 麻疹・風疹混合ワクチン接種後に発症した急性小脳失調症・opsoclonus-myoclonus syndrome の一例. *小児感染免疫* 2007;19:183-7.
- 18) Kubota M, Takahashi Y. Steroid-responsive chronic cerebellitis with positive glutamate receptor $\delta 2$ antibody. *J Child Neurol* 2008;23:228-30.
- 19) Nagamitsu S, Matsuishi T, Ishibasi M, et al. Decreased cerebellar blood flow in postinfectious acute cerebellar ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:109-12.

**A Case of Persistent Cerebellar Ataxia Complicated by Conversion Disorder
—Confirmed by Positive Cerebrospinal Fluid Glutamate
Receptor $\delta 2$ and $\epsilon 2$ Antibodies**

Daisuke Usui, MD, Naomi Mitsuda, MD, Takatoshi Hosokawa, MD,
Mikiya Fujieda, MD, Yukitoshi Takahashi, MD and Hiroshi Wakiguchi, MD

Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Kochi University, Nangoku, Kochi (DU, NM, TH, MF, HW) ;

Department of Pediatrics, Kochi Prefectural Hata Kenmin Hospital, Sukumo, Kochi (DU) ;

Department of Pediatrics, National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, Shizuoka (YT)

We recently encountered a 13-year-old girl who developed persistent cerebellar symptoms one month after mixed measles/rubella vaccination, making it difficult to distinguish this condition from conversion disorders. Severe truncal ataxia was the initial manifestation in this case. The patient had no abnormalities in objective tests but began to show extraordinary circadian variations in certain parameters. Her cerebellar symptoms were thus considered to possibly be associated with conversion disorders. Later, she tested positive for cerebrospinal fluid anti-glutamic acid receptor (GluR) $\delta 2$ antibody. The lymphocyte stimulation test yielded a positive reaction to GluR $\delta 2$ antigen. In addition, in the chronic stage SPECT revealed reduced cerebellar blood flow. She was thus diagnosed as having persistent cerebellar ataxia due to autoimmune mechanisms and modification of cerebellar symptoms due to secondary conversion disorders. Our experience with this case suggests that checking cerebrospinal fluid for anti-GluR $\delta 2$ antibody is possibly useful for distinguishing between conversion disorders and cerebellar ataxia due to autoimmune mechanisms.

No To Hattatsu 2011;43:41-5