

〈原著〉

非ヘルペス性辺縁系脳炎・周辺疾患の後遺症の研究

庄司 紘史¹, 爲数 哲司², 金子めぐみ³, 村岡 範裕⁴,
小池 文彦⁵, 田畑 絵美⁶, 高橋 幸利⁷

要約

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

NHALE・NMDAR 両群3ヵ月の後遺症頻度の比較では, NHALE 群で記憶障害の頻度が高く, NMDAR 群においては ADL・知的障害・記憶障害など全般的に障害されていた。有意水準を10%に定めるとき, NHALE, NMDAR 両群での後遺症程度の比較において, 3ヵ月・1年の差では NMDAR 群で改善が示唆され ($P=0.068$), NMDAR 3ヵ月群で重度障害されていた ($P=0.055$)。

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

Key words: 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎, 抗グルタミン酸受容体抗体, 抗 NMDA 受容体脳炎, 後遺症, 自発性・意欲障害

緒言

非ヘルペス性辺縁系脳炎 (non-herpetic acute limbic encephalitis; NHALE)・周辺疾患における後遺症に関する検討は少なく, 亜型群との差異, 単純ヘルペス脳炎 (ヘルペス脳炎) の後遺症とどう異なるのか, 評価の時期などの問題点がある。先に, NHALE の2例および卵巣奇形腫関連の抗 N-methyl-D-aspartate receptor 脳炎 (NMDAR) 1例における後遺症を activities of daily living (ADL)・てんかん発作・人格変化・記憶障害・廃用症候群などに関し, 発症から1~2年経時的に評価し報告した^{1,2)}。

今回, 厚生労働省研究班 急性脳炎・脳症のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明・早期診断・治療法確立に関する臨床研究 (H20-こころ一般-21) に症例登録された NHALE, NMDAR の後遺症評価の比較解析, Aリハビリテーション

病院の NMDAR 1症例の後遺症を検討する機会を得たので報告する。

I. 対象・方法

1) 2002年-2009年, 厚生労働省研究班「急性脳炎・脳症のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明・早期診断・治療法確立に関する臨床研究」へ抗 glutamate receptor (GluR) 抗体測定目的で症例登録された NHALE 群 {19例 主として退院時, 発症後3ヵ月:17例, 1年後:5例, 3例で3ヵ月・1年評価されている} と卵巣奇形腫関連の NMDAR 群 {13例 発症後3ヵ月:9例, 1年後:7例, 3例で3ヵ月・1年評価されている} の2群間における後遺症を比較検討した。NHALE 群3ヵ月17例の発病年齢の平均±SD は, 37.5±13.3歳, 男=8例, 女=9例, NMDAR 群3ヵ月9例の発病年齢は29.4±3.2歳で, 全員女性である。後遺症は Barthel score (20点満点), てんかん発作 (0-4)・精神障害 (0-2)・知的障害 (0-4)・記憶障害 (0-2)・運動障害 (0-3) 項目において各担当医により評価されている^{3,4)}。スコアが満点でない場合を後遺症ありとし, 後遺症の頻度%を算定した。次に, 障害の程度は各スコアを各項目の満点で割った平均/満点%で評価した。

所 属: ¹国際医療福祉大学福岡リハビリテーション学部作業療法科

²言語聴覚学科

³柳川リハビリテーション病院リハビリテーション部 言語療法室

⁴脳神経外科

⁵神経内科

⁶佐賀大学医学部神経内科

⁷国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター

受付日: 2010年9月24日

表1. NHALE と NMDAR 脳炎との後遺症の頻度

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

Barthel score 0-20; てんかん 0-4; 精神 0-2; 知能 0-5; 記憶 0-2; 運動 0-3
 NHALE 1: 3 ヶ月; NHALE 2: 1 年; NMDAR 1: 3 ヶ月; NMDAR 2: 1 年

表2. NHALE と NMDAR 脳炎との後遺症程度の比較 (平均/満点%)

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

Barthel score 0-20; てんかん 0-4; 精神 0-2; 知能 0-5; 記憶 0-2; 運動 0-3
 NHALE 1: 3 ヶ月; NHALE 2: 1 年; NMDAR 1: 3 ヶ月; NMDAR 2: 1 年

NHALE と NMDAR 群でのそれぞれ 3 ヶ月, 1 年の比較解析, 両群の差異を統計的に検討した. 統計検定には, Wilcoxon の検定を用い, 症例数が少ないため $P < 0.10$ を有意とした.

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

本非ヘルペス性辺縁系脳炎の臨床研究は国際医療福祉大学倫理審査委員会の承認を得ている (2007. 3).

II. 結果

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

1) 後遺症の頻度 (表 1); NHALE 群の 3 ヶ月において, ADL 障害 35.3%, てんかん発作 35.3%, 精神 29.4%, 知的 35.3%, 記憶 70.6%, 運動 35.3% と記憶障害の頻度が高率で, 1 年後も同様であった. しかしながら, NHALE 群における記憶障害の頻度がその他の障害と比較した統計的検討では, 記憶以外障害なしとその他の障害ありに分け検定したところ, $P = 0.125$ で有意ではなかった.

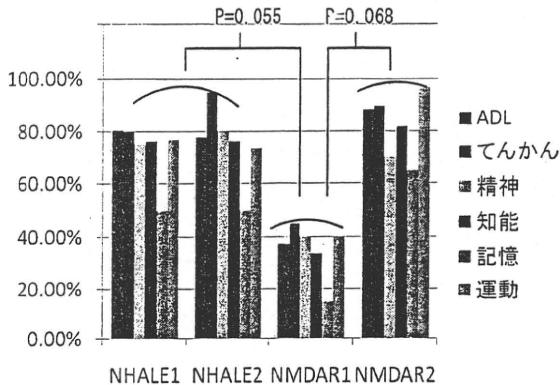
NMDAR 群の 3 ヶ月では, ADL 障害 66.7%,

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

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

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

図1. NHALE/NMDAR の後遺症比較 (平均/満点%)



NHALE1: non-herpetic acute limbic encephalitis 3 ヲ月, NHALE2: 1 年
NMDAR1: 抗 N-methyl-D-aspartate receptor 脳炎 3 ヲ月, NMDAR2: 1 年

2. 34歳 女性

既往歴: 慢性副鼻腔炎手術, 29歳時帯状疱疹

病前性格: 内向的な性格

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

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

でB大学病院において加療後, 2月初旬Bリハビリテーション病院へ再度転入院となった。

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

患者さんに, ここは? 小さな声でAリハビリテーション病院と答える。

いつから入院されていますか?

どんな病気で入院されていますか? (発病当時・転入院時のことは言えない, 前向・逆行性健忘を示す)

心配なこと・不眠はありますか? 小さい声でないと答える。

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

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

神経心理学的検査(表3); MMSE 19/30点(日時・場所の見当識の低下が著しい), WAIS-Rの数唱では順唱6桁, 逆唱3桁であった。CAT: 選択・転換課題などの障害が目立つ。仮名ひろい無意味41/44(評価点11, 正常10以上), 物語27/28(評価点6, 正常10以上), 新Stroop test; 選択性注意は課題1~4すべてにおいて半分以下への低下がみられた。Clinical assessment of spontaneity (CAS)での面接44/60 73%(カットオフ1%以下), 質問紙による57/99 57%(カットオフ33%以下)と自発性の低下を示した。語流暢性課題3つの課題15個, 意味流暢性課題9個と低下を示し,

遂行機能評価 Behavioral assessment of the dysexecutive syndrome (BADS): 81点, 平均下の評価であった。ADL/FIMは81/128点で, 発症9ヵ月後退院となった。退院後, 少量のL-dopa 100mg/日, 1x開始, 見当識・注意・記憶・音声

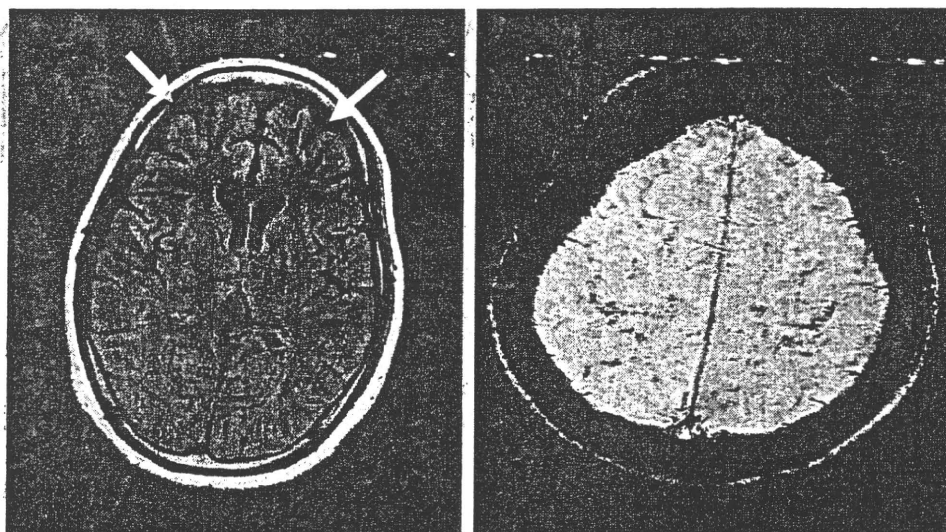


図 2. MRI FLAIR (左), SWI (右) ; 発症 4 ヶ月, 前頭葉軽度萎縮を認め, 大脳皮質に点状影を認める.

表 3. 注意・意欲・記憶検査の経過

発症から	注意・意欲検査	MMSE	記憶 WMS	FIM
3 ヶ月				18/128
5 ヶ月	CAT; 持続・選択・転換などの障害 仮名ひろい 無意味12/13 (評価点 2, 正常>10), 物語 5/10 (評価点 0, 正常>10)	RCPM27/36 MMSE 8/30	WMS-R; 注意/集中度力50以下, 遅延再生低下52	81/128
7 ヶ月	仮名ひろい41/44 (評価点11) 物語27/28 (評価点 6) 新 Stroop test : 1-4 課題 : 半分に低下 CAS; 面接44/60 73% (カットオフ1%以下), 質問紙による57/99 57% (カットオフ33%以下)	MMSE15/30	WMS-R; 注意/集中度力77, 遅延再生69	114/128
1 年	CAT; 改善がみられる 新 Stroop test : 1-4 課題; 正答数増加 仮名ひろい48/50 (12) CAS 面接14/60 23% 質問紙による67/99 67%	MMSE25/30	WMS-R; 注意/集中度力100, 遅延再生87	118/128

CAT; Clinical assessment of attention, CAS; Clinical assessment of spontaneity, MMSE; Mini-mental state examination, RCPM; Raven colored progressive matrix, WMS-R; Wechsler memory scale-revised, FIM; Functional independence measure

増大などの訓練を継続し, ときに笑顔を示すなど表情変化がみられている. CAT, CASなどで注意・意欲など改善傾向がみられ, 新 Stroop test; 選択性注意は課題1~4での改善し, 語流暢性課題における文字流暢・意味流暢性課題においても改善を認めた. 発症1年後, 病前自宅から10分程度の自家用車通勤で軽作業に従事されていたが, 注意障害などのため車の運転は危険性があり, 自転車通勤での職場復帰を目指している.

まとめ; 卵巣奇形腫関連のNMDAR発症後7ヶ月の時点において, 自発性・意欲の重度障害を認め, CAT, CAS, 新 Stroop testなどの注意・意欲検査においてそれらを裏づける所見がみられ前頭葉機能低下を示唆した. 少量のL-dopaとバル

プロ酸を経口投与, およびコミュニケーション・注意・情報処理などのST・OT訓練を継続しているが, 発症1年後なお自発性・注意・意欲のなさのため職業復帰が困難な状況である.

Ⅲ. 考 察

2008年, 高橋による成人期発症の非傍腫瘍性非ヘルペス性辺縁系脳炎(NPNHALE)86例を対象とした主として急性期病院退院時の後遺症の検討では, ADL障害・精神症状・てんかん発作・知的障害・運動障害が約30%の症例にみられるのに対し, 記憶障害は63.2%に見られ, 他の障害に比べて記憶障害が高頻度と報告している⁴⁾.

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

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

さて、今回提示した34歳の NMDAR 女性例では、急性期離脱後7 ヶ月の時点より人格・性格変化での自発性・意欲低下が明らかになり、注意・意欲など前頭葉機能低下を認めた。卵巣奇形腫に随伴した NMDAR の25%が辺縁系に主座を有し、病期分類において前駆期、精神病期、無反応期、不随意運動期、回復期などに分類されており、精神病期につづき自発運動や発語が乏しい無反応期を経て不随意運動期へ移行するとされる⁵⁻⁸⁾。本例の場合、急性期を離脱している点で無反応期とは異なると考えられる。急性期の卵巣奇形腫摘出などを含む免疫学的治療により転帰良好な症例が増加しているものの急性期異常言動の頻度の高い点を考慮すると、これらの症例群における情動・人格異常の後遺症は注目する必要がある。

ヘルペス脳炎では、一般的に発症1年後より後遺症へ移行するが、記憶障害・てんかん発作などとともに情動・人格変化の後遺症が注目されている⁹⁻¹¹⁾。ヘルペス脳炎において発症数年後に多幸的性格や怒りっぽくなる、暴力的行為などが進行している症例の記載がみられる。佐藤ら¹²⁾は、扁桃腺病変を呈したヘルペス脳炎例において感情・

認知障害に対する L-dopa 投与で改善した症例を報告し、扁桃腺、前部帯状回・内側前頭前皮質との関連を示唆した。今回呈示した NMDAR 症例において、高度な自発性・意欲の低下に対し、少量の L-dopa の反応がみられた点類似した病態が推察される。

謝 辞

本研究は、厚生労働科学研究費（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、班長高橋幸利、H20-こころ一般-021）の補助による。統計的解析に関し、久留米大学バイオ統計センター柳川堯教授のご指導を賜った。厚くお礼申し上げます。

文 献

- 1) 庄司紘史, 迫香織, 田中良ら: 非ヘルペス性辺縁系脳炎・脳症の後遺症の検討. 国際医療福祉大学福岡リハビリテーション学部・看護学部紀要 5:11-17, 2009
- 2) 庄司紘史: 非ヘルペス性辺縁系脳炎の臨床. *Brain Nerve* 62:853-860, 2010
- 3) 高橋幸利: 「急性辺縁系脳炎等の自己免疫介在性脳炎・脳症」の診断スキーム. 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), 2009
- 4) 高橋幸利, 山崎悦子, 長尾雅悦ら: 急性脳炎の後遺症に関する調査-ADL・てんかん発作・知的障害・精神障害・記憶障害・運動障害. *Neuroinfection* 14:106-112, 2009
- 5) 飯塚高浩: 抗 NMDAR 抗体陽性辺縁系脳炎の病態. *Clin Neurosci* 26:516-522, 2008
- 6) Iizuka T, Sakai F, Ide T et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. *Neurology* 70:504-511, 2008
- 7) 亀井聡: 若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎. *神経進歩* 48:827-836, 2004
- 8) Seki M, Suzuki S, Iizuka T et al. Neurological response to early removal of ovarian teratoma in anti-NMDAR encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79:324-326, 2008
- 9) 村上秀友, 石原健司, 河村満ら: ヘルペス脳炎後遺症-情動・人格変化の検討(多施設研究の提案). *Neuroinfection* 14:185, 2009 (抄録)
- 10) 庄司紘史: ヘルペス脳炎とその周辺. 永井書店, 2009. 41-44
- 11) ヘルペス脳炎・周辺疾患情報の場; <http://homepage2.nifty.com/sakura2001/>
- 12) 佐藤達矢, 高橋伸佳, 河村満: 扁桃腺病変による感情認知障害に対する L-DOPA の効果. *臨床神経学* 48:139-142, 2008

A Study of Sequelae in Non-Herpetic Acute Limbic Encephalitis and Related Disorders

Hiroshi SHOJI¹, Tetsushi TAMEKAZU², Megumi KANEKO³, Norihiro MURAOKA⁴,
Fumihiko KOIKE⁵, Emi TABATA⁶, Yukitoshi TAKAHASHI⁷

Summary

This study analyzed the sequelae evaluated in questionnaires from 19 cases of non-herpetic acute limbic encephalitis (NHALE) and 13 cases of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis (NMDAR), which were registered for an encephalitis research group of Japanese Ministry of Health and Welfare. The questionnaires assessed the patients' activities of daily living (ADL), epilepsy, intelligence, memory impairment, and motor function. Additionally, one patient with NMDAR in a rehabilitation hospital was studied neuropsychologically.

In a comparison between the NHALE and NMDAR groups 3 months after the onset, memory impairment was most frequently involved in the NHALE group, while ADL, intelligence and memory were severely disturbed in the NMDAR group. The results suggested that NHALE had a comparatively good prognosis. However, a comparison between 3 months and 1 year after the onset in the two groups showed a significant improvement in the NMDAR group compared to an unchanged state in the NHALE group.

In one patient with NMDAR, a 34-year-old woman, marked impairment of volition and spontaneity became apparent 7 months after the onset. The MRI of this patient showed bilateral frontal lobe atrophy. Neuropsychological tests such as the clinical assessment of attention (CAT), the clinical assessment of sponpanaeity (CAS), and the Wechsler memory scale-revised (WMS-R) were used to assess the sequelae 1 year after the onset in this patient. Although her volition and spontaneity were recovered moderately, she was still unable to return to her previous job. It seems that marked impairment of volition and spontaneity has been rarely reported in patients with limbic encephalitis. However, emotional and personality changes should be noticed because patients with NHALE, NMDAR, or herpes simplex encephalitis often present abnormal psychiatric symptoms at the time of the disease onset.

Key words; non-herpetic acute limbic encephalitis, herpes simplex encephalitis, anti-glutamate receptor antibody, anti-NMDAR antibody, sequelae

FROM : ¹ Department of Occupational Therapy

² Department of Speech Language-Hearing, Fukuoka School of Rehabilitation Sciences, International University of Health and Welfare, Okawa, Fukuoka 831-8501, Japan

³ Speech, Language and Hearing Science

⁴ Neurosurgery

⁵ Neurology, Yanagawa Rehabilitation Hospital

⁶ Department of Neurology, Saga Medical School

⁷ National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, Shizuoka, Japan

5.

その他の認知症

4) 免疫機序による認知症*

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

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

免疫機序による神経細胞 機能障害メカニズム

キーセンテンス

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

はじめに

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

1. 抗体による機能障害

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

2. 細胞障害性T細胞による機能障害

抗Yo抗体陽性の傍腫瘍性小脳変性症では、Yo

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

** Yukitoshi TAKAHASHI, M.D., Rumiko TAKAYAMA, M.D., Souichi MUKAIDA, M.D., Mariko IKEGAMI, M.D. & Hitoshi IKEDA, M.D.: 独立行政法人国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター(☎420-8688 静岡県静岡市葵区漆山886); National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, Shizuoka 420-8688, Japan.

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

表1 免疫の関与する認知症を呈しうる疾患と抗GluRe2抗体^{*}陽性率

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

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

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

3. サイトカインによる機能障害

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

4. 補体による機能障害

補体のうちのC5bからC9までの5つの蛋白が集合したmembrane attack complex (MAC)がニューロンに付着すると, 細胞膜にfunctional poreができ脱分極, 浸透圧性の細胞破壊が起こることが報告されている^{7,8)}.

CNSループス

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

銘力が障害され, 言動がまとまらなくなるといった症例が多かった.

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

傍腫瘍性症候群

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

病態としては, 抗体が関与するものとT細胞が関与するものがあるとされている¹¹⁾. 抗体では, 肺小細胞癌と関連深い抗Hu抗体陽性例が傍腫瘍性辺縁系脳炎の1/3を占めるとされているが, 抗体の病的役割は未解明なものが多い. われわれの施設での全長GluRe2 (NR2B)を抗原とする抗GluRe2抗体測定では¹⁰⁾, 認知症を呈した症例の

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

卵巣奇形腫合併急性辺縁系脳炎

卵巣奇形腫を合併する非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症(NHALE-OT)では、先行感染症・発熱が89.5%と高頻度にみられ、感染症の発病に対する役割が大きい。また、腫瘍摘出が経過に影響しない場合もあり、確定的な傍腫瘍性症候群とはいえない面もあるが、卵巣奇形腫は脳炎・脳症発病に促進的に参与している可能性がある¹²⁾。この疾患でも記憶障害、見当識障害、精神症状といった認知症に特徴的な症状が主体で、痙攣発作などを経過中に示さない症例が、われわれの19例中5例存在し、認知症を呈する症例では卵巣奇形腫の検索も必要である。

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

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎

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

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

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

橋本脳症

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

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

Morvan症候群・抗VGKC抗体陽性辺縁系脳炎

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

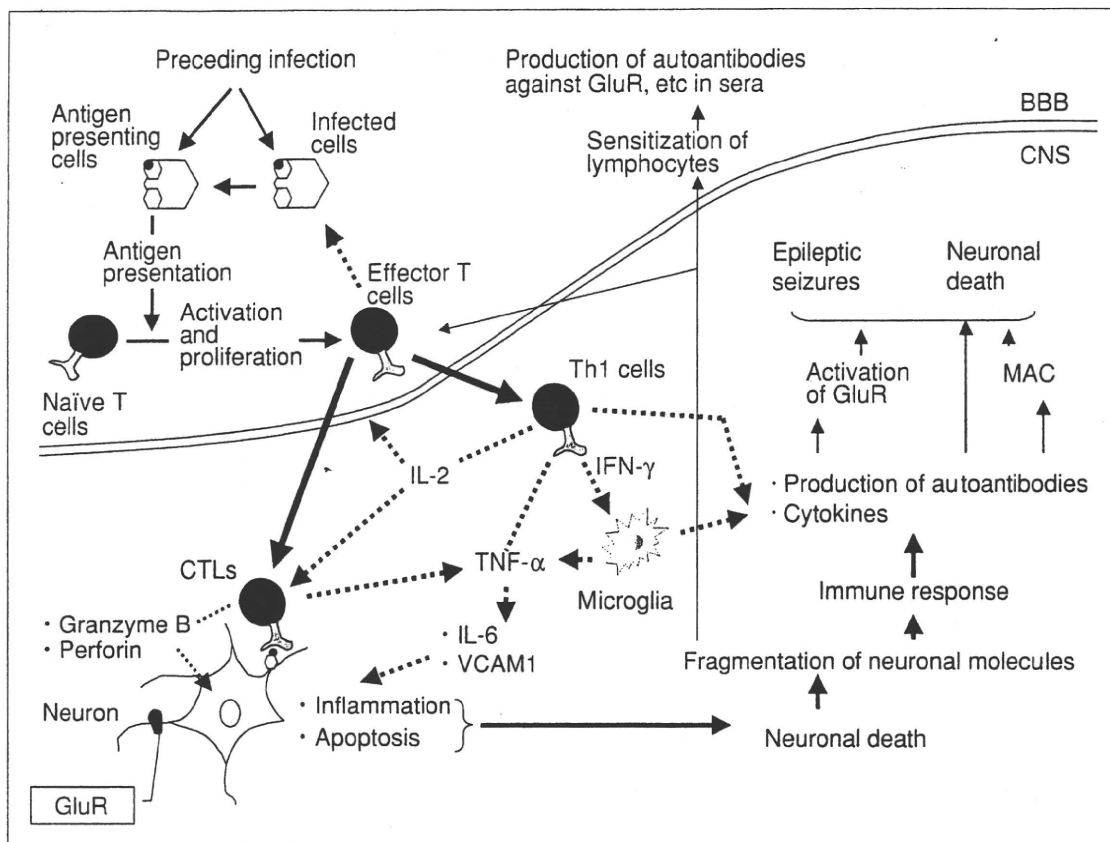


図1 Rasmussen症候群の免疫病態仮説

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

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

多発性硬化症

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

3例中2例にみられた。

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

Rasmussen症候群

Rasmussen症候群は、神経症状のない健常者になんらかの先行感染症(上気道炎・急性扁頭炎など)があった後に限局性に慢性炎症が起こり、初期には意識障害などの急性脳炎症状は通常示さず、てんかん発作が難治に経過、しだいに片麻痺・認知機能障害などが出現し、適切な治療がないと「寝たきり」となる慢性進行性の疾患である¹⁵⁾。当センター40例の検討では、発病年齢は平均7.2±6.4歳で小児期に多いが、成人でも発病することがあり、認知機能のうちの知的機能の障害(IQ)は58.3%に、精神症状は7.4%に出現する。

病態は、感染により感作を受けたNaive T cells

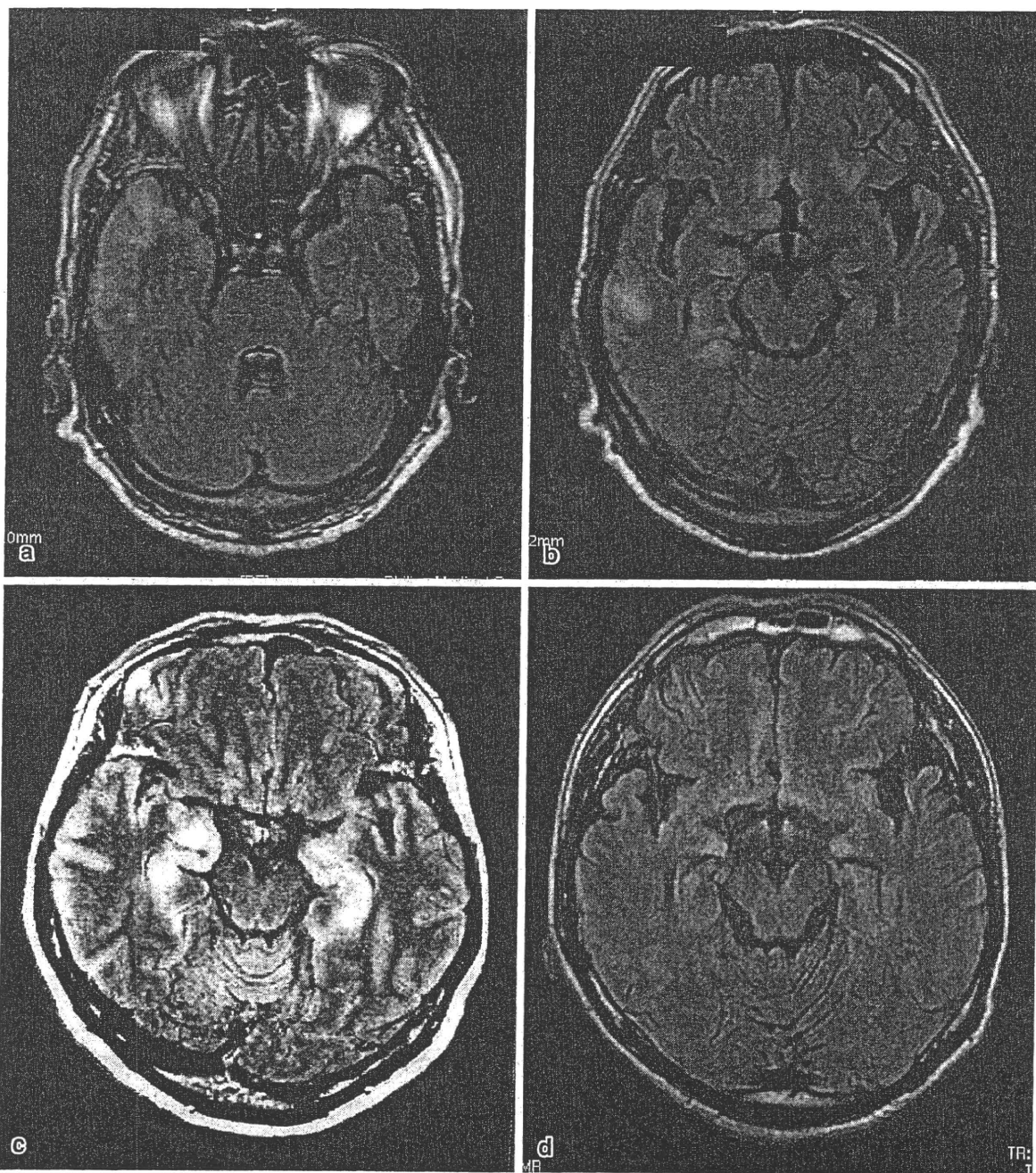
が活性化してEffector T cellsになり、BBBを超えて中枢神経系に進入し、中枢神経系内に進入した細胞障害性T細胞が、HLA class I抗原と同時になんらかの中枢神経系内抗原を認識してGranzyme Bを分泌し、神経系に障害をもたらしていると考えている⁶⁾。その結果、神経分子の断片化が起こり、中枢神経系で自己抗体産生やサイトカイン分泌が起こり、さらにはMACなどが形成され、中枢神経系病変が形成されると考えている(図1)。

文 献

- 1) DeGiorgio LA, Konstantinov KN, Lee SC, et al. A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus. *Nat Med* 2001 ; 7 : 1189-93.
- 2) Kowal C, DeGiorgio LA, Lee JY, et al. Human lupus autoantibodies against NMDA receptors mediate cognitive impairment. *PNAS* 2006 ; 103 : 19854-9.
- 3) Huerta PT, Kowal C, DeGiorgio LA, et al. Immunity and behavior : antibodies alter emotion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 678-83.
- 4) Voltz R. Paraneoplastic neurological syndromes : an update on diagnosis, pathogenesis, and therapy. *Lancet Neurol* 2002 ; 1 : 294-305.
- 5) Tanaka M, Tanaka K, Tsuji S, et al. Cytotoxic T cell activity against the peptide, YRARALET, from Yo protein of patients with the HLA A24 or B27 supertype and paraneoplastic cerebellar degeneration. *J Neurol Sci* 2001 ; 188 : 61-5.
- 6) Takahashi Y, Mine J, Kubota Y, et al. A substantial number of Rasmussen syndrome patients have increased IgG, CD4⁺ T cells, TNF α , and Granzyme B in CSF, *Epilepsia*. Published Online : Jan 21 2009 12 : 22AM, DOI : 10.1111/j.1528-1167.2008.01977.x.
- 7) Xiong ZO, McNamara JO. Fleeting activation of ionotropic glutamate receptors sensitizes cortical neurons to complement attack. *Neuron* 2002 ; 36 : 363-74.
- 8) Xiong ZO, Qian W, Suzuki K, et al. Formation of complement membrane attack complex in mammalian cerebral cortex evokes seizures and neurodegeneration. *J Neurosci* 2003 ; 23 : 955-60.
- 9) 廣畑俊成. 中枢神経病変. *Jpn J Clin Immunol* 2004 ; 27 : 109-17.
- 10) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al. Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. *Neurology* 2003 ; 61 : 891-6.
- 11) Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol* 2008 ; 7 : 327-40.
- 12) 高橋幸利, 山崎悦子, 西村成子, ほか. 急性辺縁系脳炎・脳症とNMDA型グルタミン酸受容体. *臨床神経* 2008 ; 48 : 926-9.
- 13) Dalmau J, Tüzün E, Wu H, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007 ; 61 : 25-36.
- 14) Takahashi Y. Epitope of autoantibodies to NMDA-receptor in paraneoplastic limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2008 ; 64 : 110-1.
- 15) 高橋幸利, 久保田裕子, 山崎悦子, ほか. ラスムッセン脳炎と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎. *臨床神経* 2008 ; 48 : 163-72.
- 16) 米田 誠. 橋本病. *Clinical Neuroscience* 2008 ; 26 : 532-5.
- 17) 渡邊 修, 有村公良. 抗K⁺チャンネル抗体とチャンネル病. *神経内科* 2008 ; 69 : 343-9.

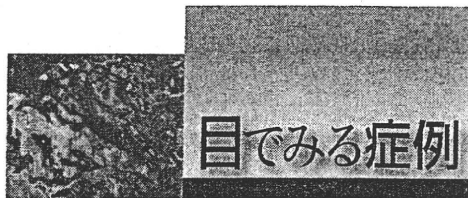
* * *

目でみる症例



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

国際医療福祉大学福岡リハビリテーション学部 庄司紘史ほか



単純ヘルペス脳炎/非ヘルペス性急性辺縁系脳炎

国際医療福祉大学福岡リハビリテーション学部●庄司紘史

高邦会高木病院神経内科●遠藤智代子・田中 薫

高邦会柳川リハビリテーション病院内科●迫 香織

同神経内科●小池文彦

国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター●高橋幸利

症例 1: 68 歳, 男性.

既往歴: 口唇ヘルペスの既往なし, 10 年来の 2 型糖尿病.

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

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

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

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

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

HSV 1・2 型に関しては特異蛍光 ELISA で 1 型と同定された.

治療経過: aciclovir (ACV) 1.5 g/day 投与開始. 入院後は落ち着きなく不穏状態になり, 38~40°C の高熱が持続する. 意識レベル低下 (JCS10), 尿カテーテルを留置する. 3 週後解熱して覚醒レベルは上昇して経口摂取再開. 脳波で PLEDs 消失, 髄液所見も改善した. 病識の欠如, 近時記憶障害残存. 2 ヶ月後退院し, 知的機能・日常生活の自立度は保たれ自宅療養している.

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

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

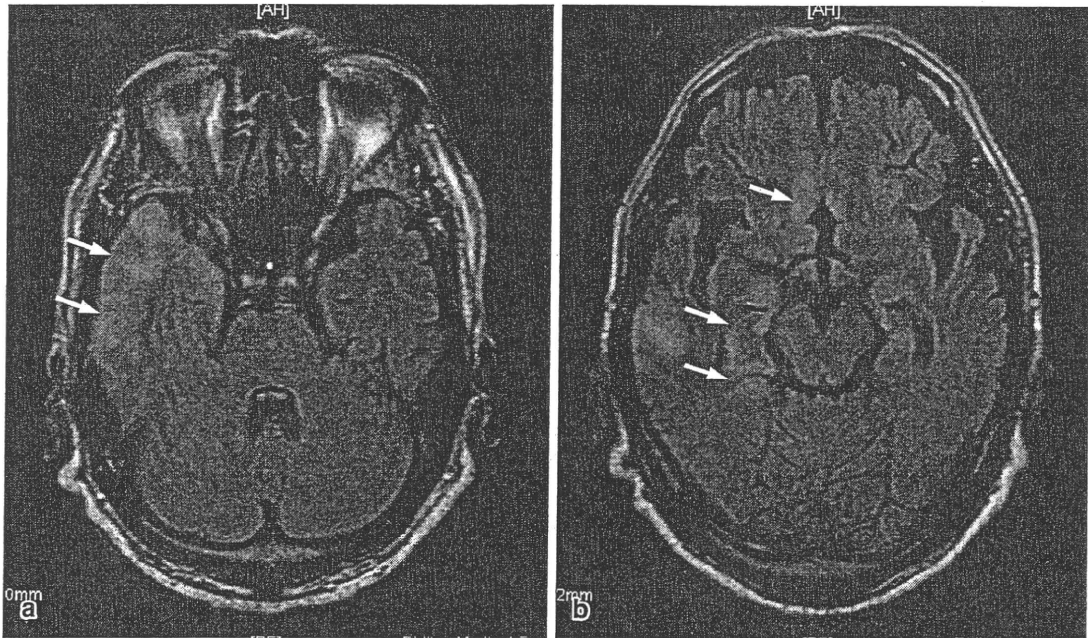


Fig. 1. ヘルペス脳炎 (MRI FLAIR 水平断)
 右側頭葉 (a, 矢印), 海馬傍回, 眼窩・直回 (b, 矢印) に高信号病変を認める.

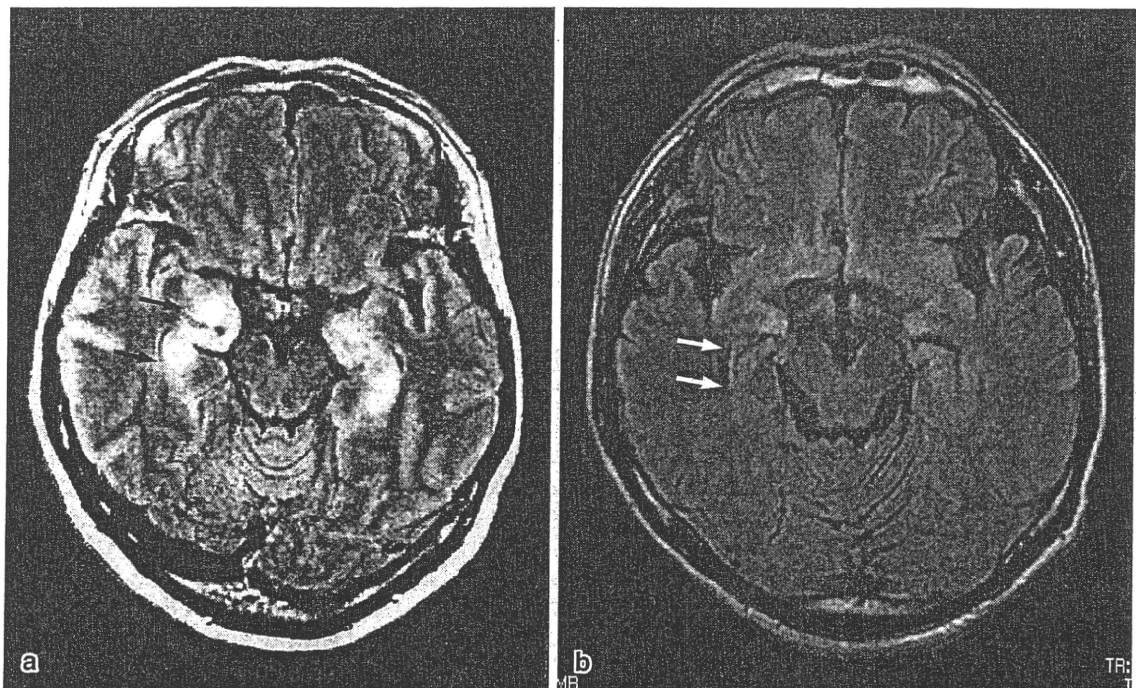


Fig. 2. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (MRI FLAIR 水平断)
 a: 急性期, 両側海馬・扁桃体の高信号病変, b: 6ヵ月後, 下角が拡大し萎縮所見を示す (右のみ矢印).

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

断されている¹⁾。

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

Table 1. ヘルペス脳炎と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎と周辺疾患

<ul style="list-style-type: none"> ・ヘルペス脳炎, HHV-6 などウイルス関連辺縁系脳炎 ・非ヘルペス性急性辺縁系脳炎, 抗 GluRϵ2 抗体関連 ・急性可逆性辺縁系脳炎・脳症 ・傍腫瘍性辺縁系脳炎・脳症 ・卵巣奇形腫に随伴する抗 NMDAR 抗体脳炎 ・若年女性で好発する急性非ヘルペス性脳炎 ・抗 VGKC 抗体辺縁系脳炎・脳症 ・自己免疫疾患性辺縁系脳炎・脳症 ・痙攣重積後 ・妊娠に関連した辺縁系脳炎・脳症 ・非定型例
--

[文献 2, 3)より引用]

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

ヘルペス脳炎と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHAE) の周辺

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

1. ヘルペス脳炎

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

Table 2. 辺縁系脳炎・脳症の鑑別要点

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

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

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

2. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎

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

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

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

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

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

文 献

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

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

寄稿規定

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

表紙体裁

表題* 執筆者名**

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

本文

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

図・写真・表

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

文献

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

掲載

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

原稿送付先

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

[原著論文]

重症度に応じたアルツハイマー病患者の 言語理解の特徴

爲数哲司^{*1,2}・庄司紘史^{*3}・新福尚隆^{*2}・松尾 充^{*4}

*1 国際医療福祉大学福岡リハビリテーション学部言語聴覚学科、*2 西南学院大学大学院人間科学研究科
*3 国際医療福祉大学福岡リハビリテーション学部作業療法学科
*4 介護老人保健施設フォスター鳥原リハビリテーション部

抄録

アルツハイマー病 (AD) と診断された21例を Functional Assessment Staging of Alzheimer's disease (FAST) に従って分類し、国リハ式 (S-S 法) 言語発達遅滞検査および Mini-Mental State Examination (MMSE) を使用して言語機能と認知機能の検査を行った。その結果、FAST の stage が進行するほど、言語発達レベルも退行していることがわかった。各 FAST stage の言語発達レベルの特徴は FAST stage 4 の症例では、少なくとも3語連鎖の理解が可能で、大半は語順の変換された文の理解が可能であるが、助詞による文の理解は、ほとんどが検査基準を通過できなかった。FAST stage 5 の症例では2語連鎖が少なくとも単語の理解が可能であり、3語連鎖は全員が通過できなかった。FAST stage 6 の症例では単語の理解のみが可能なレベルであった。先行研究では、AD 患者の統語機能は保持されていると報告しているものがある。しかし、今回筆者らが得た結果から FAST stage 4 (軽度レベル) より統語理解障害がみられることがわかった。これらの知見は、AD 患者へのケアに際しては、重症度に応じた簡単な文のレベルの使用が必要とされることを示した。

Key words : アルツハイマー病, 言語機能, FAST, MMSE, S-S 法

老年精神医学雑誌 21 : 1121-1128, 2010

序 言

わが国は、急速に進む高齢化により、認知症患者の数が毎年増加傾向をたどる一方である。認知症のなかでも過半数以上の患者がアルツハイマー病 (Alzheimer's disease ; AD) であり、その症状は記憶障害を中核とするが、その他、失語、失行、失認、実行機能のような認知機能の障害を含むものである⁹⁾。とくに言語面は、かなり後期になるまで簡単な会話は可能であり、記憶障害や行動・心理症状 (behavioral and psychological symptoms of dementia ; BPSD) に比較すると問題が目立たない⁴⁾。しかし、Bayles¹⁾は The Global Deteriora-

tion Scale (GDS) で認知症の重症度を評定し横断的研究を行った結果、軽度 AD 患者の半数以上に情景画の説明や物品の使用説明等で問題が現れていることを報告している。高月ら¹²⁾は、Clinical Dementia Rating (CDR) で認知症の重症度を評定した80歳以下の軽度～中等度を中心にしたAD患者に、Western Aphasia Battery (WAB) 失語症検査を使用し分析している。WAB失語症検査は欧米では広く使用され、わが国でも標準化されている。その結果、顕著な喚語障害と読み書き障害が認められたことを報告している。佐久間ら¹⁰⁾は、2例のAD患者を5年間縦断的に検討している。認知症の重症度を阪大式老人精神機能評価尺度を使用して評定した結果、軽度の症例においても語想起の障害されていることや復唱や語想起が低下していることを報告している。以上のよ

(受付日 2010年6月14日)

Tetsushi Tamekazu, Hiroshi Shoji, Naotaka Shirafuku
Mitsuru Matsuo

*1 〒831-8501 福岡県大川市榎津 137-1

うに、軽度の段階より言語機能の要素的障害がみられることは確実である。また、使用した言語検査の違いはあるが意図した言葉をスムーズに表出できない喚語困難が初期よりみられることも共通している。さらに、認知症が重度に進展しても竹内ら¹³⁾や綿森ら^{14,15)}は、発話における文法や音韻の正しさなど言語形式的側面は、比較的保持されていると述べている。AD患者では、発話面は、表出できる語彙が減少しながら重度の段階に至っても会話が可能な印象を与えている。一方、言語理解に関しては佐久間ら¹⁰⁾、綿森ら¹⁴⁾は軽度から複雑な内容の理解に低下がみられることを報告している。しかし、長い文を理解するためには、ワーキングメモリーの活用も必要であり、純粋に言語理解の低下と断定することができない。統語理解に関してKemplerら⁹⁾は同音異義語の書き取り時に意味ヒントと統語のヒントを与える方法で検討を行い、Watersら¹⁶⁾は絵カードを3枚呈示し刺激文を音声呈示する方法で実施している。両名とも記憶低下を排除する方法で検討した結果、AD患者の統語理解は保持されていると報告している。しかし、わが国ではAD患者の言語理解を中心に、同様の方法も用いて検討した報告はない。ADの重症度に応じた言語理解の具体的特徴がわかれば、患者へのケアやコミュニケーションに有用であると考えられる。

Reisbergら⁹⁾は、AD患者のさまざまな能力が低下していく過程を発達過程の逆行として捉え直し、Retrogenesisを提唱している。Retrogenesisは、さまざまな日本語に訳されているが、筆者らは発達回帰と訳すことにした。Reisbergが発達回帰を提唱した理由として、AD患者の残存能力に該当する発達年齢の知識があれば、患者のマネジメントを適切なものにできることを挙げている。今回筆者らは、AD患者のケアをより適切なものにするために、言語理解が発達回帰の過程をたどるのか検証することにした。そのために、言語発達検査を使用し、AD患者の重症度に応じた言語理解の特徴について検討した。言語発達検査は子どもに使用するため簡便で、記憶力の影響なども

極力排除して言語理解のレベルをチェックできるように作成されている。この利点を活かしAD患者を検査し、その結果について検討を行ったので報告する。

I. 対象および方法

1. 対象

対象は、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th Edition (DSM-IV) および画像診断によりADと診断されたN病院に通院している在宅患者10人および介護老人保健施設やグループホーム入居者11人の合計21人(平均年齢 84.3 ± 6.3 歳、男性7人、女性14人)、および健常者11人(平均年齢 77.4 ± 6.9 歳、男性4人、女性7人)である。本研究は国際医療福祉大学倫理審査委員会で承認され(承認番号:09P-11)、研究に参加した患者および家族に口頭と書面で研究の目的や内容、個人情報の扱いを説明し同意を得た。

また、全員をFunctional Assessment Staging of Alzheimer's disease (FAST)のstageに分類した。FASTは7つのstageに設定され、stage 1, 2は正常、stage 3(境界状態、発達年齢<以下、DA>:16歳程度)、stage 4(軽度認知障害、DA 8~12歳)、stage 5(中等度認知障害、DA 5~7歳)、stage 6(やや高度認知障害、DA 2~5歳)、stage 7(高度認知障害、DA 0~2歳)と病期の進行をADLの障害程度により分類したものである。今回は患者数が少なかったstage 3および、検査を実施することがむずかしいstage 7に該当する患者は除外した。その結果stage 1, 2はAD群0人、健常群11人、stage 4にAD群8人、stage 5にAD群5人、stage 6のAD群8人であった。

2. 方法

全員に国リハ式(S-S法)言語発達遅滞検査⁷⁾(以下、S-S法)およびMini-Mental State Examination (MMSE)を実施し、横断的に比較検討を行った。S-S法は、言葉の遅れのあるすべての子どもに適用できるように作成されている。検査の構成は、①言語の構造的側面としての記号

表1 国リハ式〈S-S法〉言語発達遅滞検査の段階

段階	内容	通過率	60%	90%
段階5	語連鎖・統語方略			
5-2	助詞 (パンダを犬が洗う)	(5歳11月)	(8歳3月)	
5-1	語順 (パンダが犬を洗う)	(4歳2月)	(5歳4月)	
段階4	語連鎖・要素			
4-2	3語連鎖 (お母さんがリンゴを切る)	(2歳5月)	(2歳10月)	
4-1	2語連鎖 (リンゴを切る)	(2歳1月)	(2歳4月)	
段階3	事物の記号			
3-2	音声記号 成人語音声記号 (4語) 幼児語音声記号	(1歳7月)	(1歳11月)	
3-1	身振り記号			
段階2	事物の基礎概念			
2-3	選択			
2-2	ふるい分け			
2-1	機能的操作			
段階1	事物・事態の理解困難			

注1: () 内の年齢は、たとえば1歳7か月の子どもの60%が成人語で4語以上の理解ができることを表している。

注2: 幼児語音声記号・身振り記号は1歳前後から1歳前半程度。

注3: 事物の基礎概念は1歳後半から1歳前後程度。

(小寺富子, 倉井成子, 佐竹恒夫, 飯塚直美ほか: 国リハ式〈S-S法〉言語発達遅滞検査マニュアル (改訂第4版), 6-36, エスコアール, 東京, 2001)

形式-指示内容関係の受信面 (理解), ②記号形式-指示内容関係を支えると仮定される基礎的プロセス, ③言語の機能的側面としてのコミュニケーション態度の3側面から構成されている。

今回の研究で使用したのは, 記号形式-指示内容関係の受信面 (理解) である (表1)。今回の研究では段階3-2成人語音声記号を下限として実施した。成人語音声記号 (単語レベル) は, りんごや犬のような具体的な名詞単語の音声呈示に対し, 該当する絵カードを選択する検査である。語連鎖・要素は, さらに2語連鎖と3語連鎖に分けられる。2語連鎖は, たとえば「リンゴを食べている」という2つの単語が繋がった文, 3語連鎖は, 3つの単語で構成されている「女の子がりんごを食べている」のような文である。2語連鎖や3語連鎖は, 語の意味がわかると文が理解できる。次の段階は語連鎖・統語方略である。この場合の方略の意味は, どのような方法で文を理解するかである。語順方略とは, 語の順序で, 文の意

味が異なる文を理解できることである。たとえば「パンダがうさぎを洗っている」と「うさぎがパンダを洗っている」では名詞が入れ替わるとまったく違う文となる (図1)。文頭にくる名詞が動作主で, その次にくる名詞が対象となることを理解し, 文の意味を解釈できることである。最後は助詞を理解し, 文の意味を処理できる助詞方略である。「パンダをうさぎが洗っている」では, 文頭にはないが, 助詞「が」のつく名詞が動作主で「を」がつく名詞が対象となることを理解し, 処理できる統語能力である。検査の実施手順は, 理解面を中心に実施した。まず成人語音声記号 (単語レベル) が理解できることを確認し, 達成基準を超えることができなくなるまで段階を上げていった。それぞれの段階における検査に時間設定はされていないが, 各人が検査全体に要した時間は約10~15分程度である。

その結果とFASTのstageやMMSEに相関があるかスピアマンの順位相関係数を算出した。いず