

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 $\epsilon$ 2 (NR2B) 抗体が約 55% の症例で陽性で、髄液抗 GluR $\epsilon$ 2 抗体は急性期 (51.8%) から徐々に陽性率が低下した<sup>5)</sup>。また髄液中の抗 GluR $\epsilon$ 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 $\epsilon$ 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中枢神経系に至り、GluR $\epsilon$ 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)<sup>14)~16)</sup>。

#### d. 抗 GluR $\epsilon$ 2 抗体エピトープ

非傍腫瘍性 NHALE での血清・髄液中抗 GluR $\epsilon$ 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 $\epsilon$ 2-NT2 抗体、抗 GluR $\epsilon$ 2-M3-4 抗体、抗

GluR $\epsilon$ 2-CT1 抗体)。抗 GluR $\epsilon$ 2 抗体陽性の NHALE では、GluR $\epsilon$ 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 $\epsilon$ 2 分子の幅広い領域をエピトープとする抗 GluR $\epsilon$ 2 抗体が産生されていた<sup>19)20)</sup>。よって感染ウイルスなどに対する抗体が交差免疫で GluR $\epsilon$ 2 分子にも反応するというよりは、GluR $\epsilon$ 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 $\epsilon$ 2 抗体が中枢神経系に侵入するが、GluR $\epsilon$ 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 $\epsilon$ 2-NT2 抗体などと思われる (図8)。

#### e. 抗 GluR $\epsilon$ 2 抗体の病態機序

抗 GluR $\epsilon$ 2 抗体の作用機序としては電気生理学的作用<sup>16)</sup>、アポトーシス誘導<sup>21)~23)</sup>などが当初

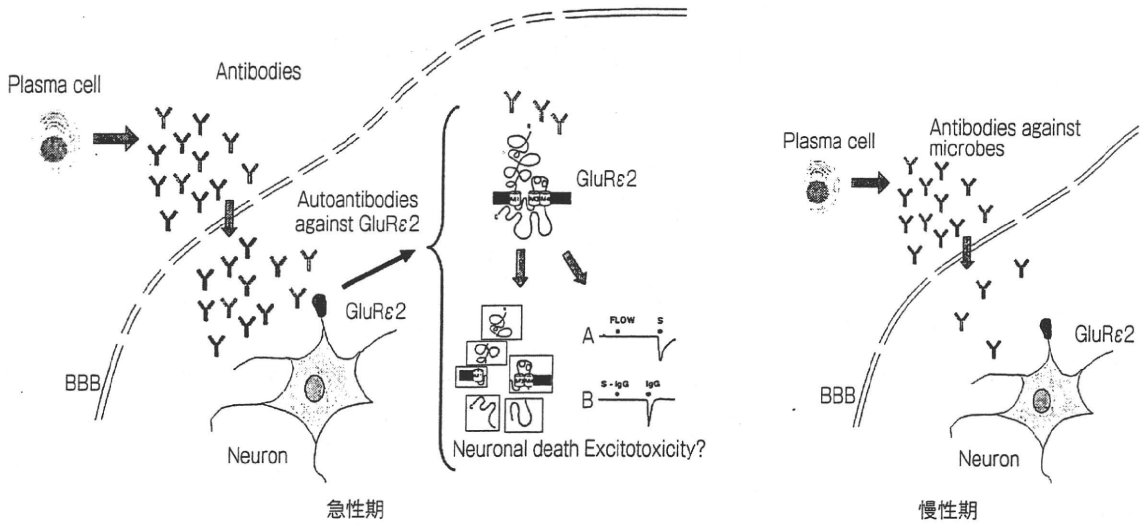


図7 抗NMDA型GluR抗体と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎(NHLE) (高橋幸利ほか, 2008<sup>9)</sup>  
 血液中にできたN末エピトープを有する抗GluR2抗体は、血液脳関門の破綻などにより中枢神経系に至り何らかの急性期脳炎症状に寄与するが、回復期・慢性期になると血液脳関門の回復により髄液中で低下する病態を考えている。

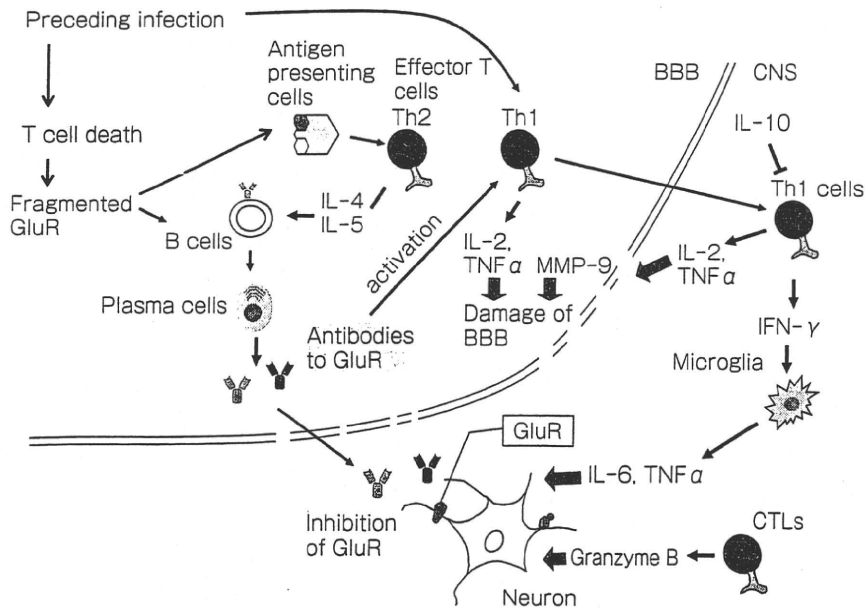


図8 抗GluR2抗体関連脳炎の病態

末梢でT細胞などのNMDA型GluR (GluR2) が抗原となって幅広いエピトープの抗GluR2抗体が作られ、破綻した血液脳関門(BBB)を通過して、抗GluR2抗体のGluR2-N末をエピトープとするものが、中枢神経系(CNS)でGluR2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<sup>18)</sup>、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GluRε2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GluRε2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<sup>16)</sup>。

#### f. 抗GluRε2抗体の意義

抗GluRε2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。GluRε2は幅広く中枢神経系に分布しており、抗GluRε2抗体の到達する部位による症状の違い、抗GluRε2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<sup>14)~17)</sup>。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<sup>24)</sup>。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GluRζ1やGluRε1またはGluRε2の単独サブユニットとは反応せず、複合体の細胞外立体構造を認識している特殊な抗体と、当初は考えていたようであるが、その後抗体の多くがNR1 (GluRζ1)の細胞外ドメイン (N末25-380)をエピトープとする抗体であるとしている<sup>11)</sup>。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GluRε2抗体を検討し、5例全例で検出でき、本症の抗体の一部はGluRε2をエピトープとしていた<sup>25)</sup>。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<sup>26)</sup>。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）<sup>5)27)~29)</sup>。

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<sup>30)</sup>、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<sup>3)4)29)31)</sup>、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<sup>32)</sup>。

文献

- 1) 小杉雅史, 黒田康夫: ウイルス脳炎. *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: ラスマ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- $\kappa$ 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GluR $\epsilon$ 2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<sup>+</sup> T cells, TNF $\alpha$ , 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 版一. 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

## = 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<sup>1,2</sup> 満田 直美<sup>1</sup> 細川 卓利<sup>1</sup> 藤枝 幹也<sup>1</sup> 高橋 幸利<sup>3</sup> 脇口 宏<sup>1</sup>

**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ノス・ミオクロノス症候群<sup>1)</sup>、慢性小脳炎<sup>2)</sup>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<sup>3)</sup>、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、ベア血清での 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、<sup>123</sup>I-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/mm<sup>3</sup>、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 < = 31.2 pg/ml、IgG index 0.72>、と、いずれも異常なく、オリゴクロー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

<sup>1</sup> 高知大学医学部小児思春期医学

<sup>2</sup> 高知県立幡多けんみん病院小児科

<sup>3</sup> 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>1.355</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 : GluR $\epsilon$ 2N 末抗体の OD 値, E2-M3-4 : GluR $\epsilon$ 2M3-4 細胞表面抗体の OD 値,

E2-CT1 : GluR $\epsilon$ 2C 末抗体の OD 値, D2-NT : GluR $\delta$ 2N 末抗体の OD 値,

D2-CT : GluR $\delta$ 2C 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, GluR $\delta$ 2 抗原 (400  $\mu$ g/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, GluR $\delta$ 2 抗原 (400  $\mu$ g/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。GluR $\epsilon$ 2 抗原 (400  $\mu$ g/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ついて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 では説明が付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。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 GluR $\delta$ 2-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 GluR $\delta$ 2 抗体は陰性であったが, より感度の高い ELISA 法で測定した GluR $\delta$ 2 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。GluR $\epsilon$ 2 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<sup>3)</sup>。ACA は自己免疫反応と考えられており, 抗 centrosome 抗体<sup>4)</sup>, 抗 APL 抗体<sup>5)</sup>, 抗 triosephosphate isomerase 抗体<sup>6)</sup>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 GluR $\delta$ 2 に対する髄液中抗体が持続的に陽性であった点や, LST で GluR $\delta$ 2 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,

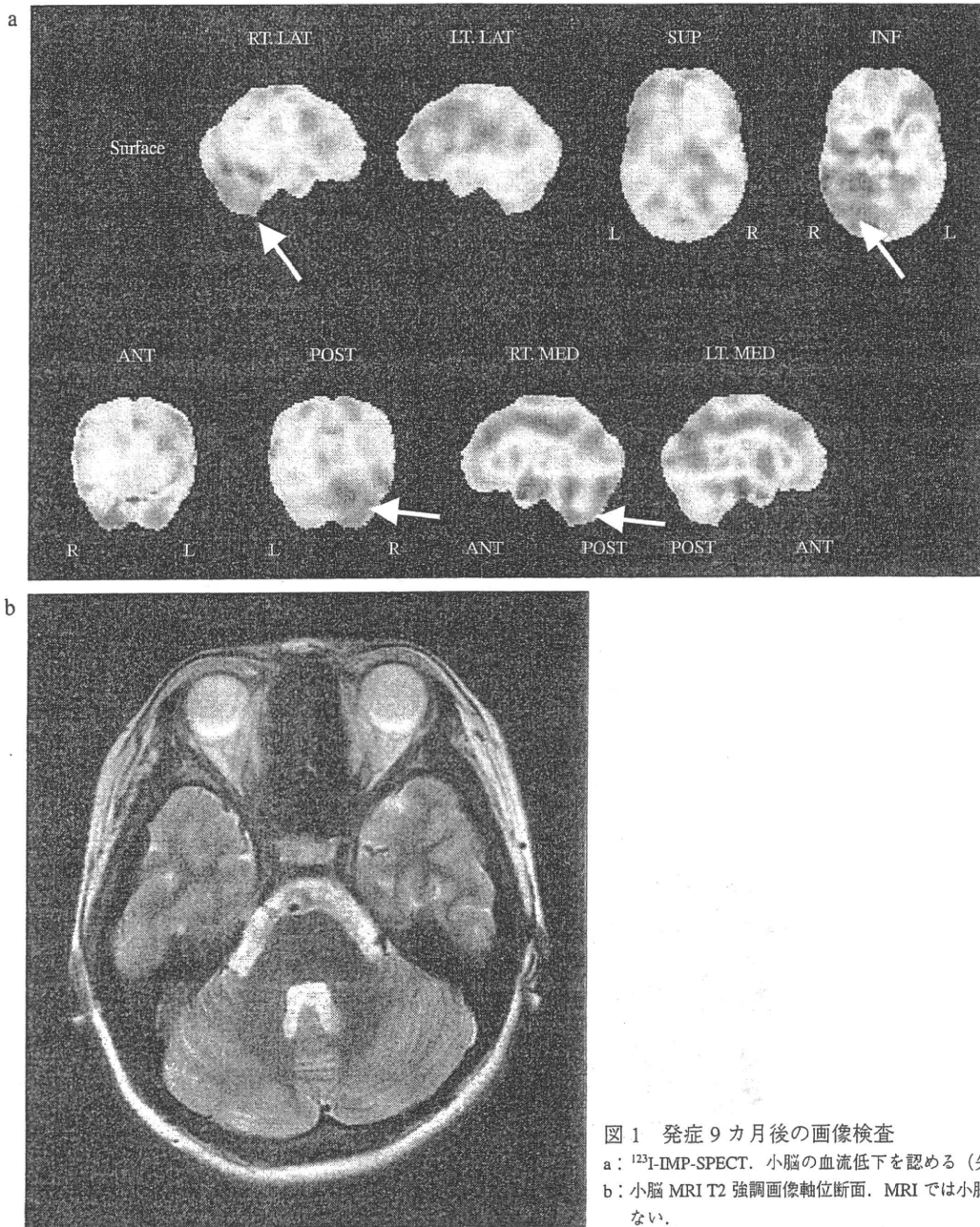


図 1 発症 9 カ月後の画像検査

a:  $^{123}\text{I}$ -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 $\epsilon$ 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 $\epsilon$ 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<sup>7)~9)</sup>。また、GluR $\delta$ 2 サブユニットは

小脳 Purkinje 細胞特異的に発現しており<sup>10)</sup>、オブソクローヌス・ミオクローヌス症候群<sup>1)</sup>、急性小脳失調・小脳炎<sup>11)</sup>、慢性小脳炎<sup>2)</sup>、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 $\epsilon$ 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<sup>7)12)~14)</sup>。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、 $\delta$ 2 抗体、 $\epsilon$ 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 $\delta$ 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 $\delta$ 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 $\delta$ 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 $\delta$ 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 $\delta$ 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<sup>15)</sup>。自験例においてもGluR $\delta$ 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 $\delta$ 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 $\epsilon$ 2)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<sup>16)</sup>、このことから、抗GluR $\epsilon$ 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 $\epsilon$ 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<sup>3)17)</sup>、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 $\delta$ 2抗体陽性の慢性小脳炎の報告では、LSTでGluR $\delta$ 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<sup>18)</sup>。自験例ではGluR $\epsilon$ 2抗原およびGluR $\delta$ 2抗原、あるいはMRワクチンを抗原としたLSTで、GluR $\delta$ 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<sup>19)</sup>も血流変化はないとする報告<sup>11)17)</sup>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 $\delta$ 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 $\delta$ 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 $\delta$ 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 $\delta$ 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) Fritzier 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. 小児期中枢神経感染症による難治てんかんにおける抗GluR $\epsilon$ 2自己抗体の存在. *日誌* 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  $\delta$ 2 subunit in cerebellar Purkinje cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;197:1267-76.
- 11) Shiihara T, Kato M, Konno A, Takahashi Y, Hayasaka K. Acute cerebellar ataxia and consecutive cerebellitis produced by glutamate receptor  $\delta$ 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 $\alpha$ , 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 $\epsilon$ 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

〈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<sup>1</sup>, 爲数 哲司<sup>2</sup>, 金子めぐみ<sup>3</sup>, 村岡 範裕<sup>4</sup>,  
小池 文彦<sup>5</sup>, 田畑 絵美<sup>6</sup>, 高橋 幸利<sup>7</sup>

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

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

**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<sup>1,2)</sup>。

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 ヶ月: 17例, 1 年後: 5 例, 3 例で 3 ヶ月・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 ヶ月: 9 例, 1 年後: 7 例, 3 例で 3 ヶ月・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 ヶ月 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 ヶ月 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<sup>3,4)</sup>。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: <sup>1</sup>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

<sup>2</sup>言語聴覚学科

<sup>3</sup>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

<sup>4</sup>脳神経外科

<sup>5</sup>神経内科

<sup>6</sup>佐賀大学医学部神経内科

<sup>7</sup>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  
 NHALE1: 3 ヶ月; NHALE2: 1 年; NMDAR1: 3 ヶ月; NMDAR2: 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  
 NHALE1: 3 ヶ月; NHALE2: 1 年; NMDAR1: 3 ヶ月; NMDAR2: 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。

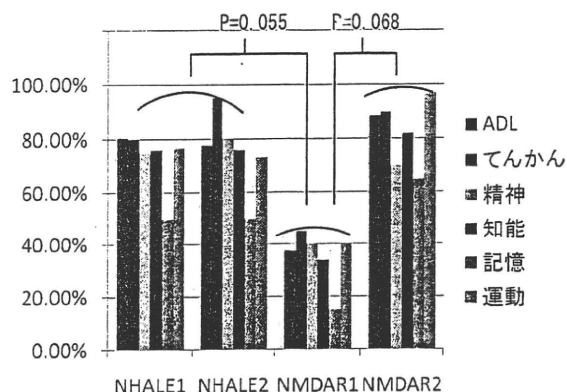
NMDAR 群の 3 ヶ月では, ADL 障害 66.7%,

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ためデータを併せ, 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ヵ月, NHALE2: 1年  
NMDAR1: 抗 N-methyl-D-aspartate receptor 脳炎 3ヵ月, 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, バルプロ酸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, 内包などに点在する陳旧性の出血性変化を示唆する低信号病変認めた(図2)。

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

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

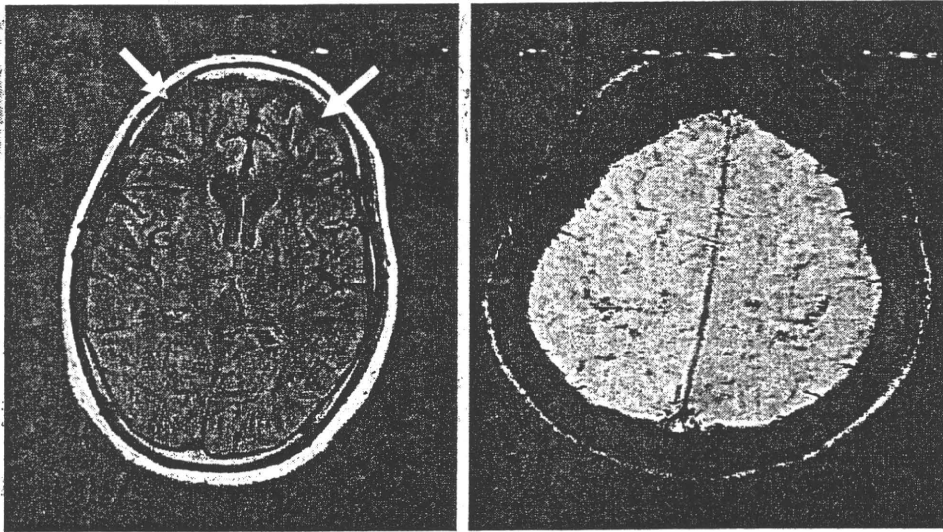


図2. MRI FLAIR (左), SWI (右) ; 発症4ヵ月, 前頭葉軽度萎縮を認め, 大脳皮質に点状影を認める.

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ヵ月				18/128
5ヵ月	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ヵ月	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ヵ月の時点において, 自発性・意欲の重度障害を認め, CAT, CAS, 新 Stroop testなどの注意・意欲検査においてそれらを裏づける所見がみられ前頭葉機能低下を示唆した. 少量のL-dopaとバル

プロ酸を経口投与, およびコミュニケーション・注意・情報処理などのST・OT訓練を継続しているが, 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<sup>4)</sup>.

今回のNHAEとNMDARの比較では、3ヵ月と1年後に分けて解析し、各障害の頻度についてNHAEにおける記憶障害の頻度は70%以上を示し、ほぼ同様な成績であった。一方、NMDARの3ヵ月で全般障害例の頻度が高く、1年後精神・知的・記憶障害が残る傾向を示している。障害の程度については、NHAEとNMDAR両群間の統計的比較において、NHAEで3ヵ月と1年で差がなく経過良好な点を裏付けている。一方、NMDAR 3ヵ月群では、NHAE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NHAE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<sup>1,2)</sup>。NHAE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。NHAE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NHAE19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ヵ月の時点より人格・性格変化での自発性・意欲低下が明らかになり、注意・意欲など前頭葉機能低下を認めた。卵巣奇形腫に随伴した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<sup>5-8)</sup>。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<sup>9-11)</sup>。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<sup>12)</sup>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 SHOJI<sup>1</sup>, Tetsushi TAMEKAZU<sup>2</sup>, Megumi KANEKO<sup>3</sup>, Norihiro MURAOKA<sup>4</sup>,  
Fumihiko KOIKE<sup>5</sup>, Emi TABATA<sup>6</sup>, Yukitoshi TAKAHASHI<sup>7</sup>

### 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 : <sup>1</sup> Department of Occupational Therapy

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

<sup>3</sup> Speech, Language and Hearing Science

<sup>4</sup> Neurosurgery

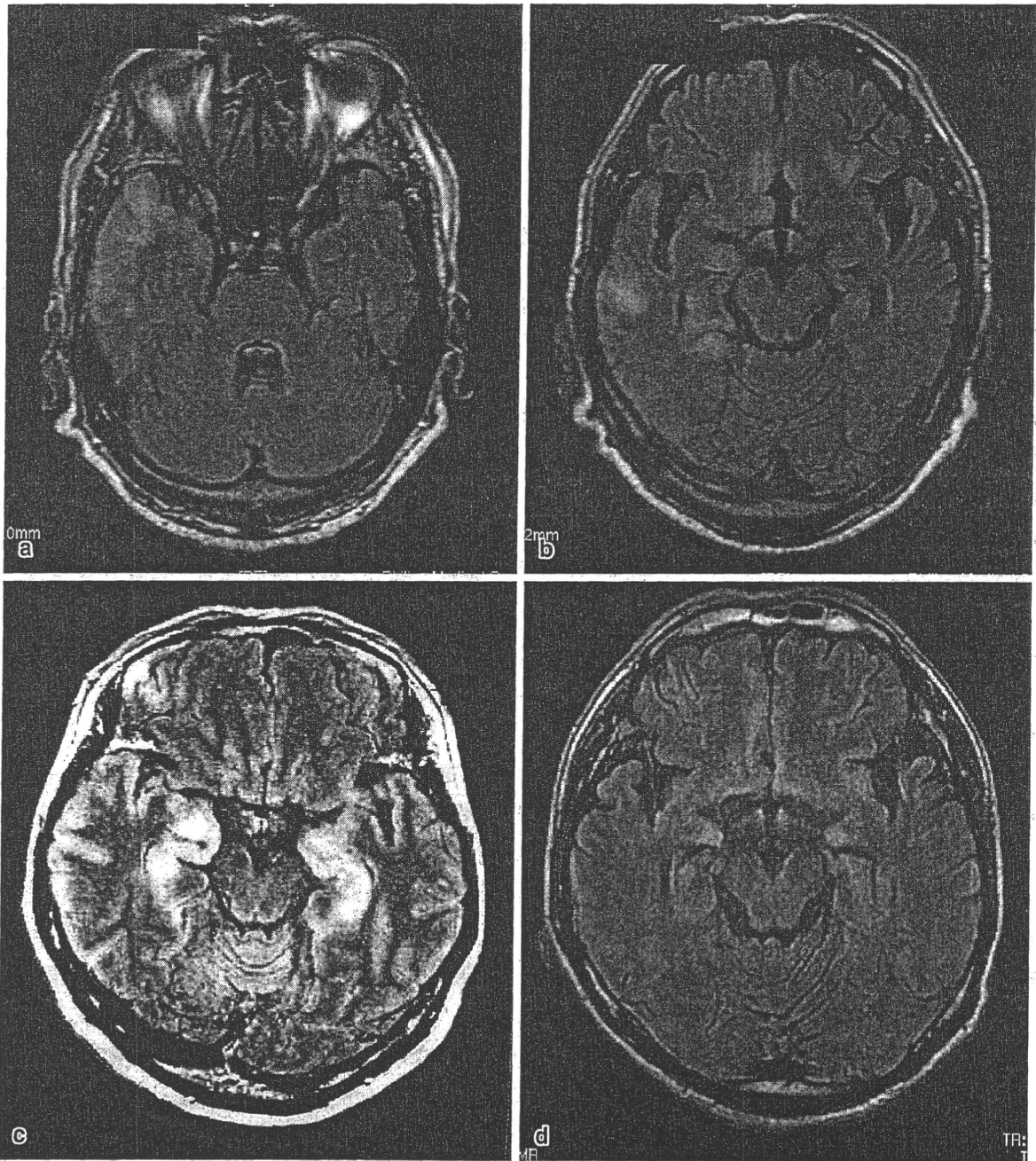
<sup>5</sup> Neurology, Yanagawa Rehabilitation Hospital

<sup>6</sup> Department of Neurology, Saga Medical School

<sup>7</sup> National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, Shizuoka, Japan

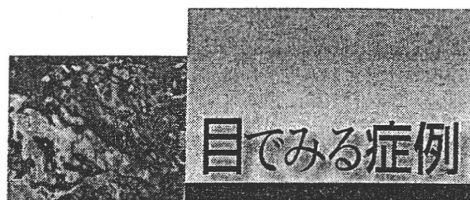


# 目でみる症例



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/ $\mu$ 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/ $\mu$ 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) は嗅神経経由で側頭葉・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, 島皮質などへと拡大した. 別症例の急性期像 (Fig. 2a) を呈示するも両側性で辺縁系に限局している点特徴的と



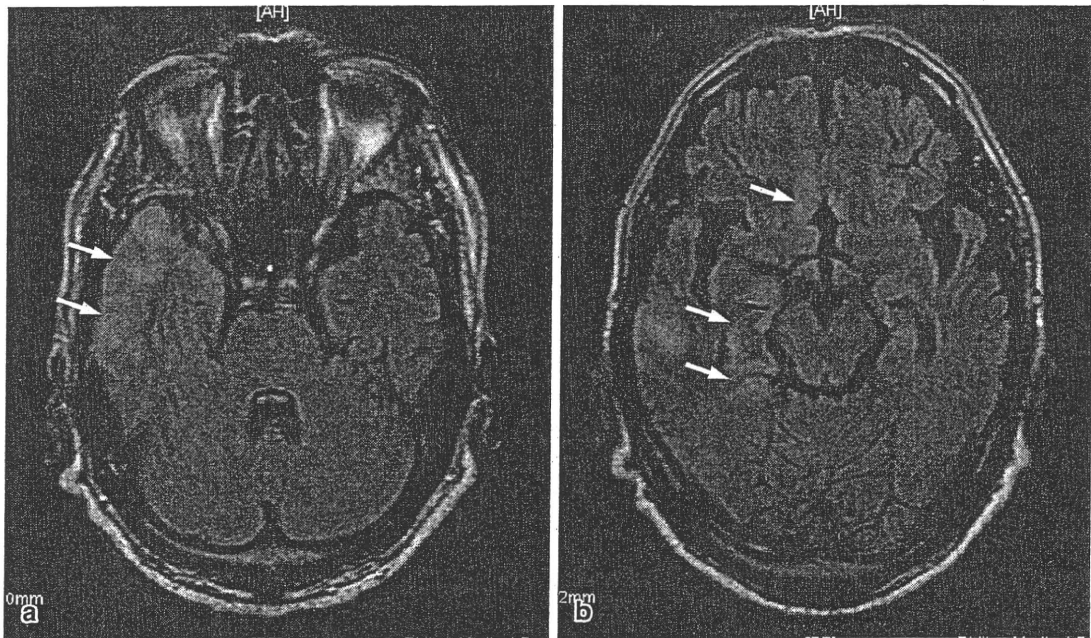


Fig. 1. ヘルペス脳炎 (MRI FLAIR 水平断)  
 右側頭葉 (a, 矢印), 海馬傍回, 眼窩・直回 (b, 矢印) に高信号病変を認める.

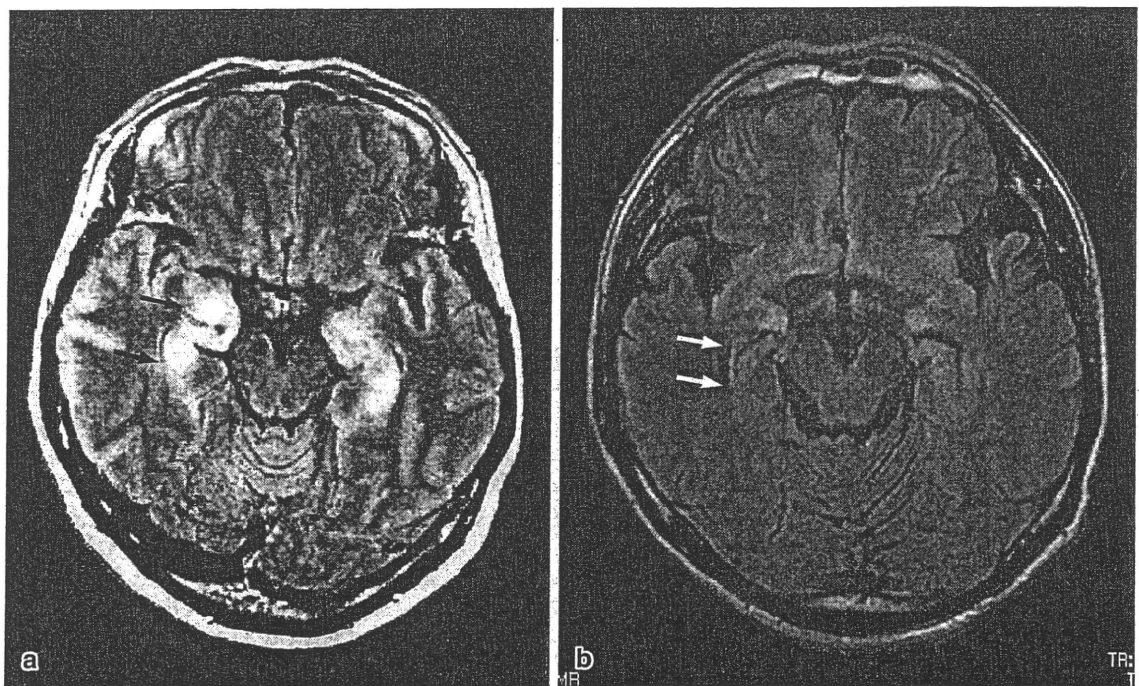


Fig. 2. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (MRI FLAIR 水平断)  
 a: 急性期, 両側海馬・扁桃体の高信号病変, b: 6ヵ月後, 下角が拡大し萎縮所見を示す (右のみ矢印).

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<sup>1)</sup>。

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"> <li>・ヘルペス脳炎, HHV-6 などウイルス関連辺縁系脳炎</li> <li>・非ヘルペス性急性辺縁系脳炎, 抗 Glu Rε2 抗体関連</li> <li>・急性可逆性辺縁系脳炎・脳症</li> <li>・傍腫瘍性辺縁系脳炎・脳症</li> <li>・卵巣奇形腫に随伴する抗 NMDAR 抗体脳炎</li> <li>・若年女性で好発する急性非ヘルペス性脳炎</li> <li>・抗 VGKC 抗体辺縁系脳炎・脳症</li> <li>・自己免疫疾患性辺縁系脳炎・脳症</li> <li>・痙攣重積後</li> <li>・妊娠に関連した辺縁系脳炎・脳症</li> <li>・非定型例</li> </ul>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

[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)<sup>2,3)</sup>, 抗 GluRε2 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 $\gamma$ 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 GluRε2 (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。