

### E. NHALE と抗 GluR $\epsilon$ 2 抗体(イムノブロット法)

血清中抗 GluR $\epsilon$ 2 抗体 (IgG または IgM) は、急性期から慢性期において NHALE の約 60%に見られ、髄液中抗 GluR $\epsilon$ 2 抗体は急性期の約 50%、回復期の約 40%、慢性期の約 30%の症例に見られ、陽性率は次第に低下した (図 4-C)。髄液中の抗 GluR $\epsilon$ 2 抗体は急性期でもかなり早い時期に出現した。

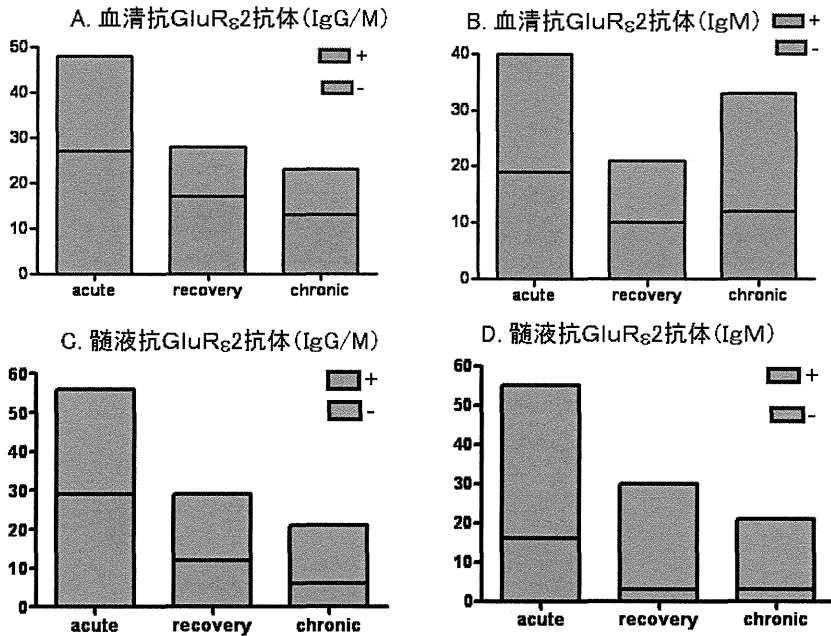
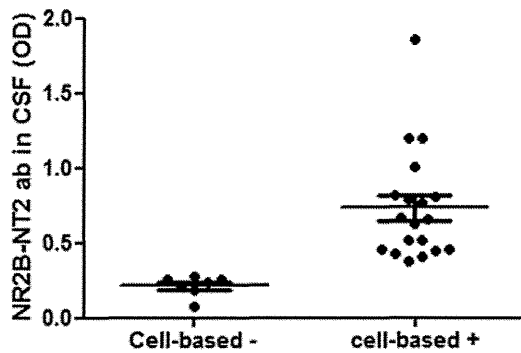


図 4. 全長 GluR $\epsilon$ 2 分子を抗原とする抗 GluR $\epsilon$ 2 抗体

### F. Cell-based assay と ELISA による髄液抗 NMDA 型 GluR 抗体の比較

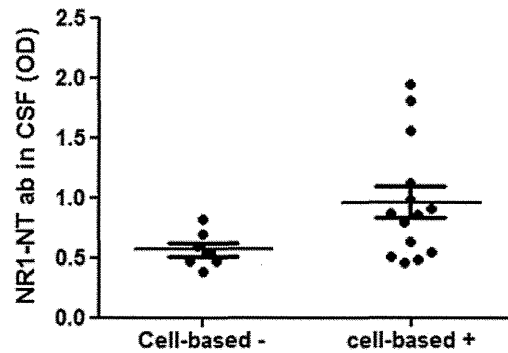
Dalmau らによる cell-based assay で抗 NMDA 受容体複合体抗体陽性 19 検体、陰性 7 検体の髄液について、我々の ELISA で抗 NR2B-NT2 抗体を測定すると、cell-based assay 陽性群は有意に陰性群に比べて ELISA 値が高値であり、抗 NR1-NT 抗体についても cell-based assay 陽性群は有意に陰性群に比べて ELISA 値が高値であった (図 5)。抗 NR1-NT 抗体は cell-based assay 陽性群の 5/14 検体で cell-based assay 陰性群と同等の値であったが、これらの検体では抗 NR2B-NT2 抗体は明らかに高値であり、抗 NR2B 抗体のみを有する可能性がある。

#### A. 抗NR2B-NT2抗体



Mann Whitney test, p=0.0001

#### B. 抗NR1-NT抗体



Mann Whitney test, p=0.0335

図 5. Cell-based assay と ELISA による髄液抗 NMDA 型 GluR 抗体の比較

### G. NHALE と抗 GluRε2 (NR2B) 抗体、抗 GluRε2 (NR2B) 抗体 (ELISA 法)

ELISA による抗 NMDA 型 GluR 抗体の半定量では、髄液抗 NR2B 抗体が N 末ドメイン、M3-4 間ドメイン、C 末ドメインに対するエピトープを有し、幅広い領域に対して抗体が産生されていることが判明した (図 6-A)。髄液抗 NR2B 抗体は発病から 40 日ほど経過すると低下する経過が推定された (図 6-B)。髄液抗 NR1 抗体も N 末ドメイン、C 末ドメインに対するエピトープを有し、幅広い領域に対して抗体が産生されていた (図 6-C)。発病初期抗体値は分布が広く、この抗体が関与していない症例も含まれていることを示唆し、40 日ほど経過すると低下する経過が推定された (図 6-D)。

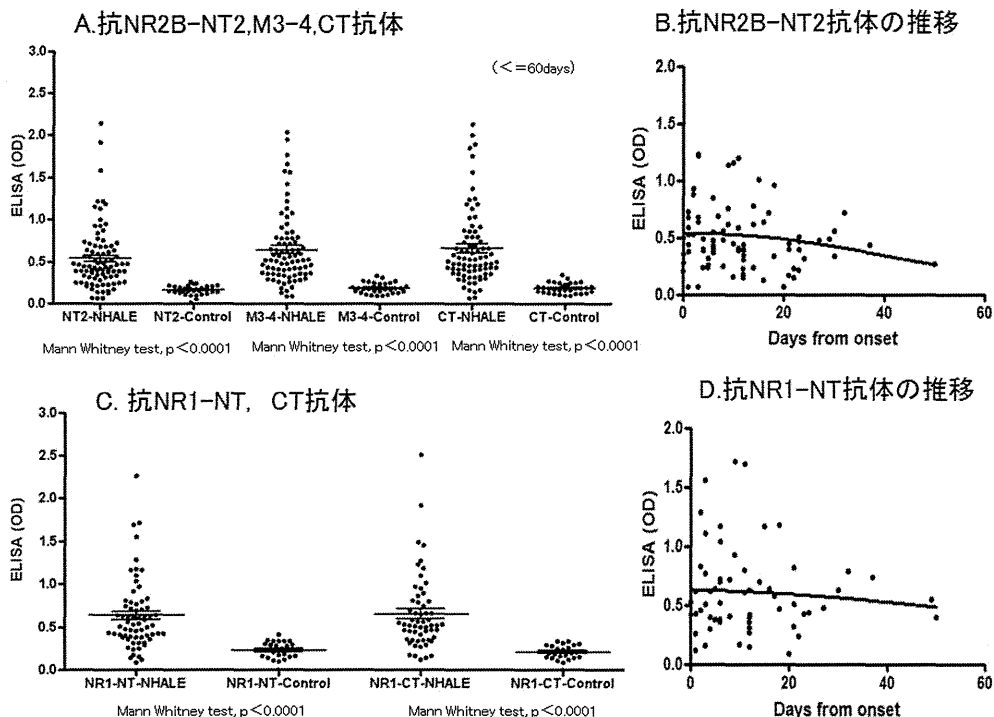


図 6. 髄液抗 NMDA 型 GluR 抗体 (ELISA) のエピトープと推移

### H. 抗 NMDA 型 GluR 抗体の病態意義

Dalmau らは、患者血清中の NMDA 型 GluR 複合体抗体は NMDA 型 GluR を internalization (細胞内取りこみ) させることを報告した (図 7)。抗体による internalization は、NMDA 型 GluR の拮抗作用 = 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等の辺縁系症状に関連している可能性がある。我々の研究グループの Takano らはこの NMDA 型 GluR 内在化が温度感受性を有することを見出している (Takano, Mori, Takahashi, et al., Neurosci Res, 2011 Nov;71(3):294-302)。(図 8)

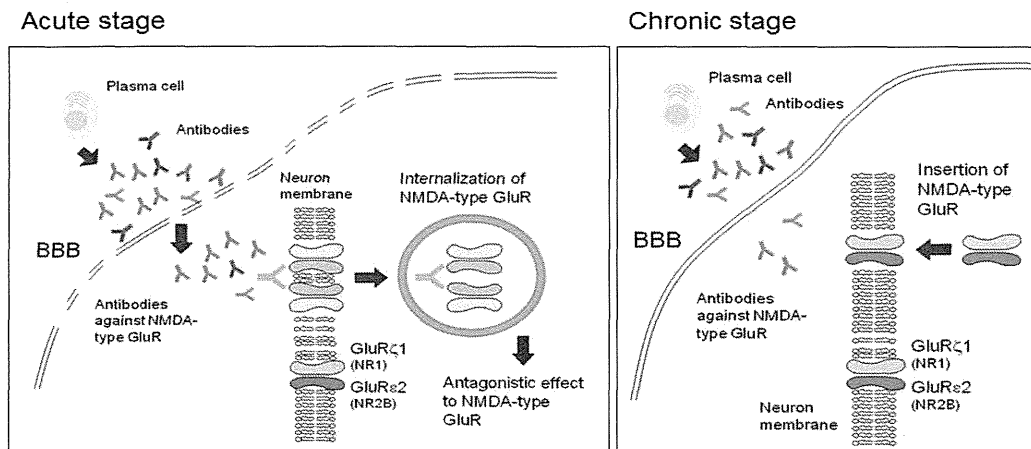
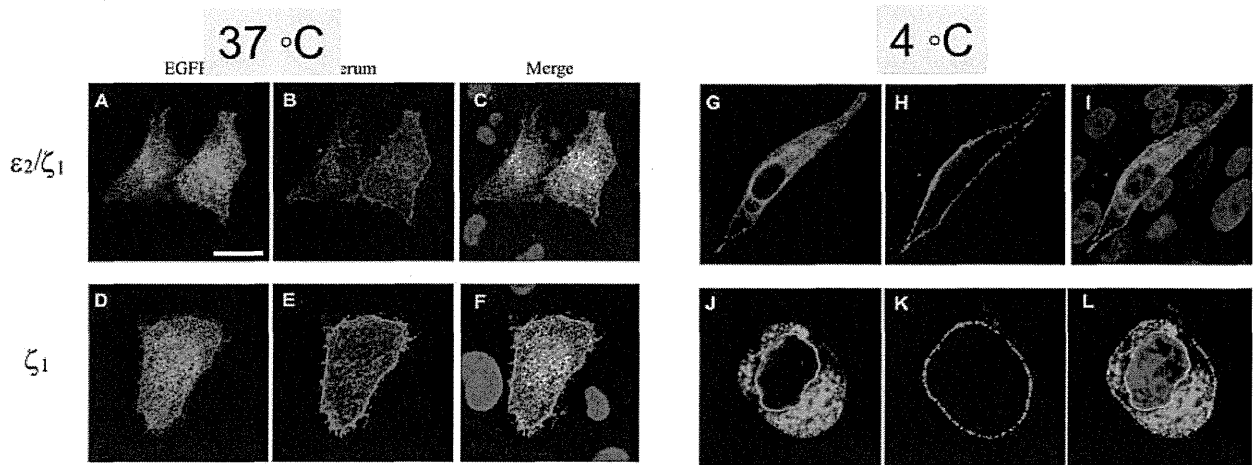


図 7. 抗 NMDA 型 GluR 抗体と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の病態仮説



The  $\epsilon 2/\zeta 1$ - (A-C and G-I) and  $\zeta 1$ - (D-F and J-L) subunit-transfected CHO cells were incubated with patients' serum (1:200) at 37 °C (A-H) or at 4 °C (G-L) for 1h, then fixed and observed by confocal laser microscopy. The fluorescence signal of EGFP (green, A, D, G and J), and the immunofluorescence signals of the antibody in the serum (magenta, B, E, H and K) samples from patients were detected and merged with the signal of DAPI (blue, C, F, I and L). Scale bars: 25  $\mu$ m (for interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of the article).

図 8. 抗 NMDA 型 GluR 抗体とによる温度依存性内在化 Takano, Mori, Takahashi, et al., *Neurosci Res*, 2011 Nov;71 (3):294-302)。

## I. まとめと考察

血液中にできた抗 GluR $\epsilon 2$  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の濃度が低下、症状回復する可能性を考えている。髄液抗 GluR $\epsilon 2$  抗体は NHALE の診断マーカーではなく、Rasmussen 症候群などの自己免疫が関与する疾患でも検出され、GluR 自己免疫の関与を示唆する病態マーカーである。抗 NMDA 型 GluR 複合体抗体 (Dalmau 抗体) についても、急性辺縁系脳炎以外に、てんかん、クロイツフェルト・ヤコブ病 (Creutzfeldt-Jakob disease: CJD) などで見つかるようになっている。

## 参考文献：

1. Takahashi Y., et al. Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. *Neurol.* 2003; 61(7): 891-896. (イムノプロット測定方法など)
2. Dalmau J, et al., Paraneoplastic Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis Associated with Ovarian teratoma, *Ann Neurol* 2007; 61: 25-36. (NHALE-OT での Dalmau の抗 NMDA 受容体複合体抗体)
3. Takahashi Y., Infections as causative factors of epilepsy, *Future Neurol.* 2006; 1, No. 3: 291-302. (脳炎症例での抗 GluR $\epsilon 2$  抗体)
4. 高橋幸利、他、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.
5. 高橋幸利、他、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(2): 245-255.
6. 高橋幸利、他、急性脳炎のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明、編集：鈴木則宏、他、*Annual Review 神経* 2010, p85-93、東京、中外医学社、2010 年 1 月。
7. Koji Fujita, Tatsuhiko Yuasa, Yukitoshi Takahashi, Keiko Tanaka, Wataru Sako, Hidetaka Koizumi, Yasuhi Iwasaki, Mari Yoshida, Yuishin Izumi, Ryuji Kaji, Antibodies to N-methyl-D-aspartate glutamate receptors in Creutzfeldt-Jakob disease patients, *J Neuroimmunology*, 2012; 251(1-2): 90-3. (ELISA による抗体測定法など)
8. 高橋幸利、グルタミン酸受容体抗体の意義、脳と発達、2013;45:99-105. (ELISA 測定法の cell-based assay との比較検証、病態意義など)

# 資料 10. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症における髄液サイトカイン解析-20100728-

## A. 検討対象

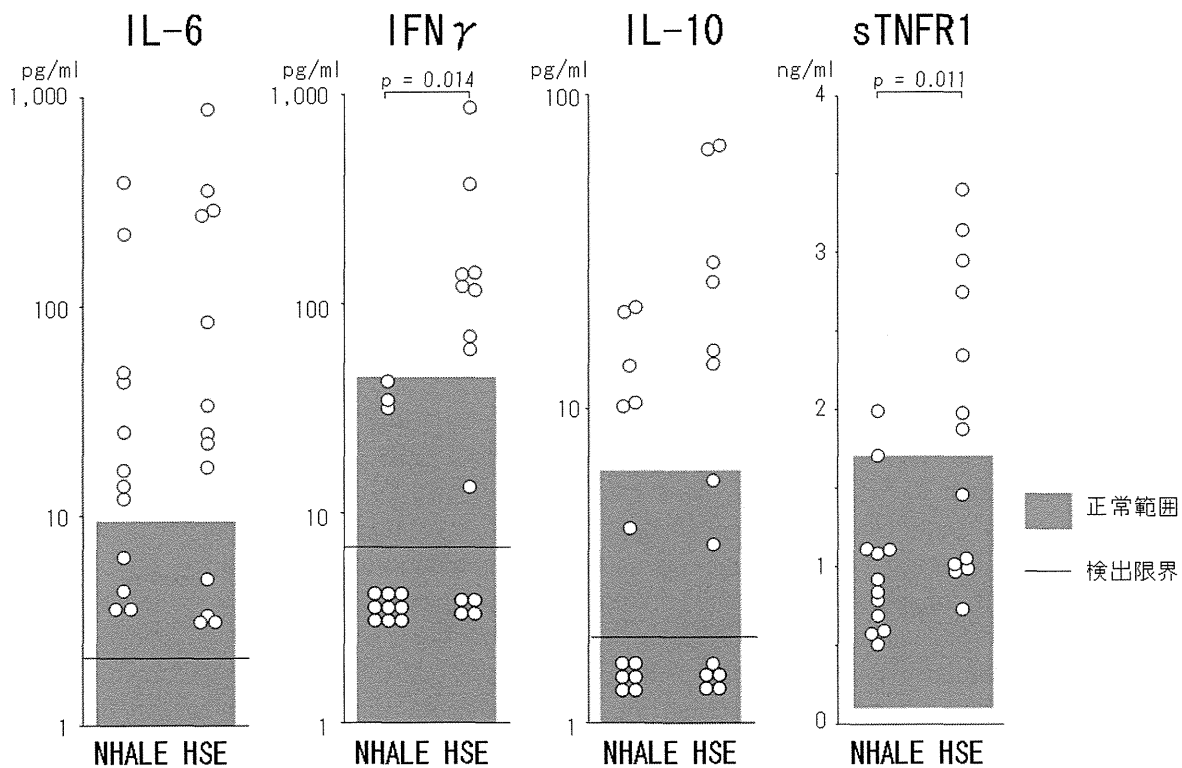
非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症 (NHALE) 12 例と、疾患コントロール群として単純ヘルペス脳炎 (HSE) 13 例について髄液サイトカイン解析の結果を示す。

## B. 髄液サイトカインの測定方法

急性期に採取し凍結保存した髄液検体を用い、interferon  $\gamma$  (IFN  $\gamma$ )、tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、interleukin-2 (IL-2)、IL-4、IL-6、IL-10 を cytometric bead array で、soluble TNF receptor 1 (sTNFR1) を ELISA 法で測定した。

## C. NHALE と HSE の髄液サイトカインプロフィール

NHALE 群の IL-6、IL-10 および HSE 群の IL-6、IL-10、IFN  $\gamma$ 、sTNFR1 値は非感染性非炎症性神経疾患 (コントロール群) に比して有意に高値だった。NHALE 群と HSE 群の比較では、IFN  $\gamma$ 、sTNFR1 値が後者で有意に高値だった (IFN  $\gamma$ :  $p = 0.014$ ; sTNFR1:  $p = 0.011$ )。IL-6、IL-10 値は両群間で有意差を認めなかった。TNF- $\alpha$ 、IL-2、IL-4 値は両群とも有意な上昇を認めなかった。



## D. 考察

両者とも炎症性サイトカインである IL-6 と抗炎症性サイトカインである IL-10 の有意な上昇を認め、中枢神経系内での炎症の存在を示唆した。ウイルスの中枢神経系への直接侵襲であるウイルス性髄膜炎や HSE では髄液中 IFN  $\gamma$  の上昇を高頻度に認めるが、ウイルスの中枢神経系への直接侵襲ではないインフルエンザ脳症、溶血性尿毒症症候群脳症、急性散在性脳脊髄炎、けいれん重積型急性脳症などにおいて、髄液中 IFN  $\gamma$  の上昇がないことを報告しており、NHALE はウイルス主体の病態でないことが示唆された。組織障害性の強い炎症性サイトカインである TNF- $\alpha$  の真の生物学的活性

を示すとされる sTNFR1 値は画像上も組織破壊が顕著な HSE 群で上昇し、NHALE 群では上昇を認めなかった。NHALE 群で髄液 sTNFR1 値の上昇を認めなかったことは組織破壊が顕著でないことを示唆し、HSE 群に比し予後が良好なこととの関連が考えられた。

#### 参考文献：

1. Asaoka K, Shoji H, Nishizaka S, Ayabe M, Abe T, Ohori N, Ichiyama T, Eizuru Y. Non-herpetic acute limbic encephalitis: cerebrospinal fluid cytokines and magnetic resonance imaging findings. *Intern Med* 2004; 43: 42-8.
2. Ichiyama T, Hayashi T, Furukawa S. Cerebrospinal fluid concentrations of soluble tumor necrosis factor receptor in bacterial and aseptic meningitis. *Neurology* 1996; 46: 837-8.
3. Matsubara T, Matsuoka T, Katayama K, Yoshitomi T, Nishikawa M, Ichiyama T, Furukawa S. Mononuclear cells and cytokines in the cerebrospinal fluid of echovirus 30 meningitis patients. *Scand J Infect Dis* 2000; 32: 471-4.
4. Ichiyama T, Maeba S, Suenaga N, Saito K, Matsubara T, Furukawa S. Analysis of cytokine levels in cerebrospinal fluid in mumps meningitis: comparison with echovirus type 30 meningitis. *Cytokine* 2005; 30: 243-7.
5. Ichiyama T, Shoji H, Kato M, Sawaishi Y, Ozawa H, Matsubara T, Furukawa S. Cerebrospinal fluid levels of cytokines and soluble tumor necrosis factor receptor in acute disseminated encephalomyelitis. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 133-7.
6. Ichiyama T, Morishima T, Isumi H, Matsufuji H, Matubara T, Furukawa S. Analysis of cytokine levels and NF- $\kappa$ B activation in peripheral blood mononuclear cells in influenza virus-associated encephalopathy. *Cytokine* 2004; 27: 31-7.
7. Ichiyama T, Suenaga N, Kajimoto M, Tohyama J, Isumi H, Kubota M, Mori M, Furukawa S. Serum and CSF levels of cytokines in acute encephalopathy following prolonged febrile seizures. *Brain Dev* 2008; 30: 47-52.
8. Shiraishi M, Ichiyama T, Matsushige T, Iwaki T, Iyoda K, Fukuda K, Makata H, Matsubara T, Furukawa S. Soluble tumor necrosis factor receptor 1 and tissue inhibitors of metalloproteinases-1 in hemolytic uremic syndrome with encephalopathy. *J Neuroimmunol* 2008; 196: 147-52.
9. Ichiyama T, Hayashi T, Nishikawa M, Furukawa S. Cerebrospinal fluid levels of soluble tumor necrosis factor receptor in acute encephalitis. *J Neurol* 1996; 243: 457-60.
10. Ichiyama T, Nishikawa M, Yoshitomi T, Hayashi T, Furukawa S. Tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-1 $\beta$  and interleukin-6 in cerebrospinal fluid from children with prolonged febrile seizures. Comparison with acute encephalitis/encephalopathy. *Neurology* 1998; 50: 407-11.
11. Ichiyama T, Isumi H, Ozawa H, Matsubara T, Morishima T, Furukawa S. 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.
12. Ichiyama T, Shoji H, Takahashi Y, Matsushige T, Kajimoto M, Inuzuka T, Furukawa S. Cerebrospinal fluid levels of cytokines in non-herpetic acute limbic encephalitis: comparison with herpes simplex encephalitis. *Cytokine* 2008; 44: 149-153.

# 資料 11. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症 (NHALE) における血液脳関門機能 -20100728-

—血清 metalloproteinase-9 (MMP-9) と tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) の動態—

## A. 検討対象

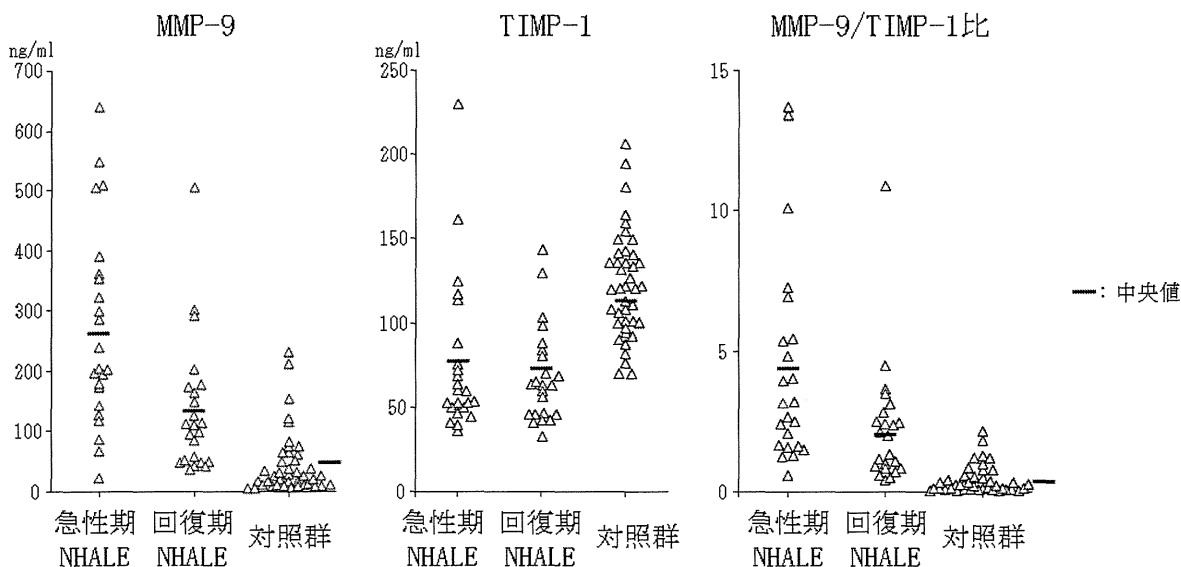
非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症 (NHALE) 23 例 (男性 6 例、女性 17 例; 15~79 歳、中央値 32 歳) と正常対照群として健康成人 41 例 (男性 5 例、女性 36 例; 15~78 歳、中央値 39 歳)。

## B. 血清 matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) 及び tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) の測定

急性期および回復期 (21~247 病日、中央値 94 病日) における血清 MMP-9、TIMP-1 値を ELISA 法で測定した。

## C. 血清 MMP-9 と TIMP-1 の動態

NHALE 群の急性期血清 MMP-9 値および MMP-9/TIMP-1 比は正常対照群に比し、有意に高値だった (ともに  $p < 0.001$ )。急性期血清 TIMP-1 値は正常対照群に比し、有意に低値だった ( $p < 0.001$ )。NHALE 群の回復期血清においても同様の傾向だった。NHALE 群の血清 MMP-9 値と MMP-9/TIMP-1 比は急性期に比し、回復期で有意に低下したが ( $p = 0.004$ ,  $p = 0.014$ )、TIMP-1 値は有意差がなかった。



## D. 考察

MMP-9 は脳の血管基底膜の主要構成成分であるコラーゲン IV を分解する。一方、TIMP-1 は MMP-9 活性を阻害する。従って血液脳関門に対し、MMP-9 は攻撃因子、TIMP-1 は防御因子である。NHALE 急性期での血清 MMP-9、MMP-9/TIMP-1 比高値および血清 TIMP-1 低値は血液脳関門機能の低下を示唆

した。血液脳関門機能の低下は末梢血中の免疫担当細胞の中枢神経系内への侵入を容易にし、中枢神経系内炎症を促進しやすい状態と考えられた。また急性期だけでなく回復期でも血清 MMP-9、MMP-9/TIMP-1 比高値および血清 TIMP-1 低値であり、血液脳関門機能の低下は長期間持続することが示唆された。

参考文献：

1. Ichiyama T, Takahashi Y, Matsushige T, Kajimoto M, Fukunaga S, Furukawa S. Serum matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in non-herpetic acute limbic encephalitis. *J Neurol* 2009; 256: 1846-1850.

## 資料 12. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症の神経病理所見-20100728-

### A. MRI で大脳に異常のみられない症例の剖検脳での所見(図 1)

1. 肉眼的には、大脳の表面や断面では明らかな異常はみられない。
2. ホルマリン固定パラフィン包埋切片でのヘマトキシリン・エオジン(H-E)染色では、海馬 CA1 領域を含め大脳皮質の神経細胞の変性・壊死像は目立たない(図 1A)。海馬領域を中心に小血管周囲にリンパ球浸潤がみられるが(図 1B 矢印)、出現しているリンパ球はB細胞優位と報告されている。
3. 海馬領域を含め、大脳皮質や基底核にはCD68 陽性のマクロファージが多数出現しているが(図 1C)、同部位にはGFAP(glial fibrillary acidic protein)陽性の星状細胞の増生はほとんどない(図 1D)。
4. IgG の沈着がみられるが、補体の沈着はないと報告されている(文献 4)。

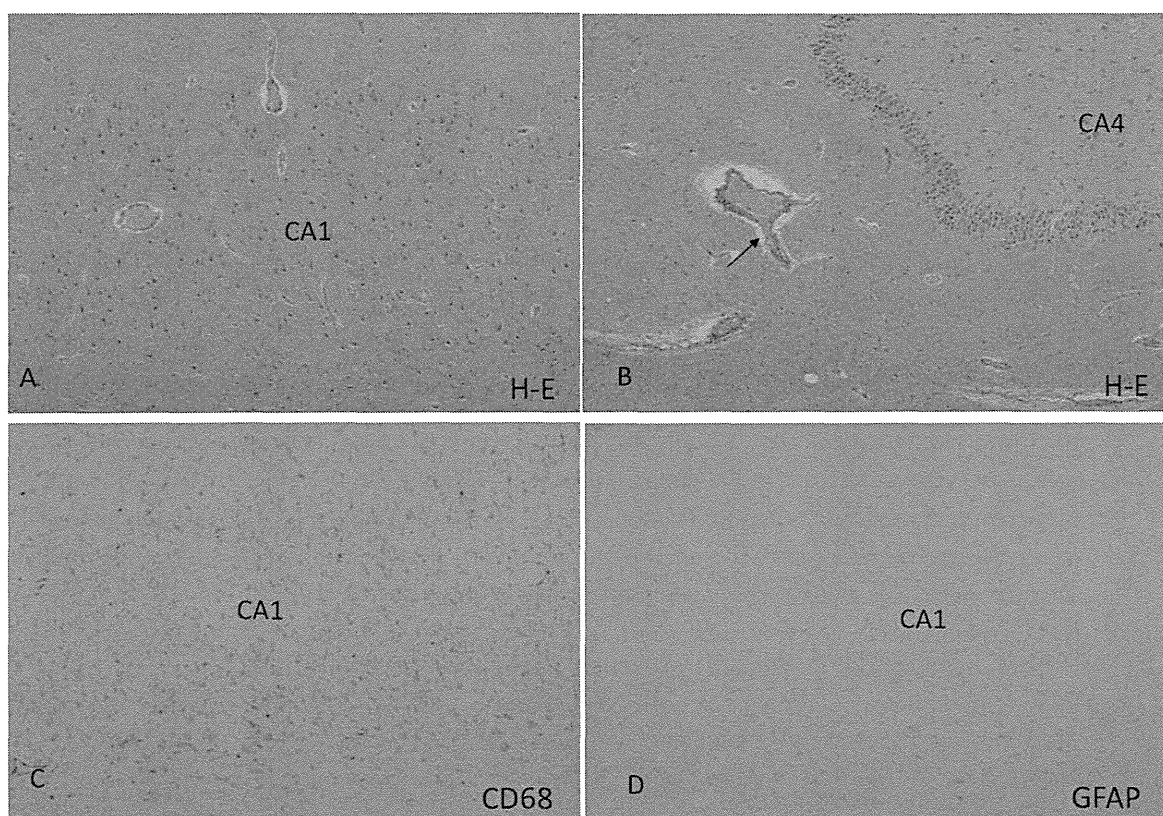


図 1. A-D: 海馬領域。A, C, D は隣接切片。

大脳、とくに海馬領域での広範なマクロファージの活性化と、小血管周囲の軽度のリンパ球浸潤が主な所見であり、神経細胞の変性・壊死像は目立たない。



B. MRI で辺縁系に病変がみられる症例の剖検例での所見(図 2)

1. 肉眼的には、大脳表面や割面では明らかな異常はみられない。
2. 海馬領域では CA1 領域を中心に神経細胞の変性・壊死像、星状細胞の増生(図 2A)、小血管周囲の軽度のリンパ球浸潤がみられ、CD68 陽性のマクロファージの浸潤も著明である(図 2B)。
3. その他 MRI で病変のみられた部位にも星状細胞の増生、CD68 陽性のマクロファージの浸潤が多数みられる。

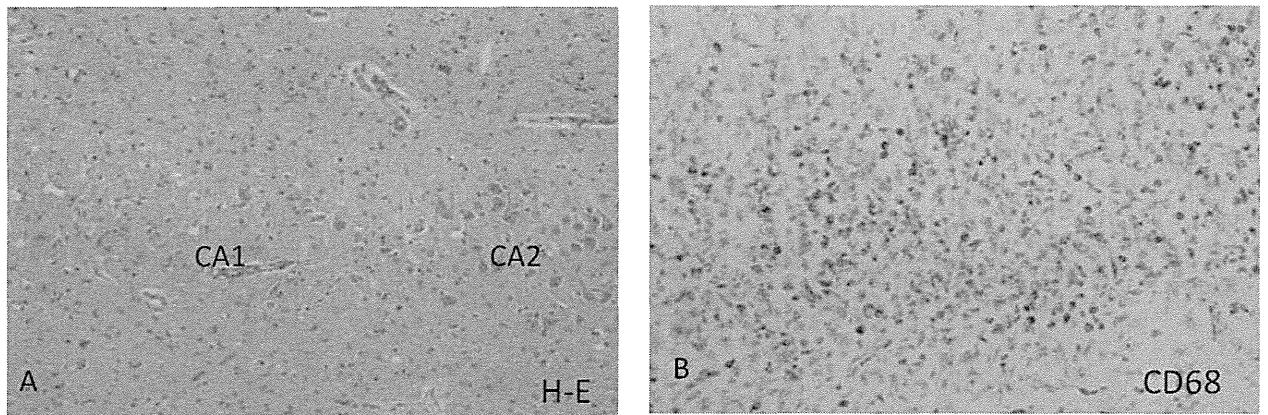


図 2. A と B は隣接切片。

比較的海馬の CA1 領域に局限した神経細胞の変性・壊死性病変、星状細胞の増生、CD 68 陽性のマクロファージの浸潤が主体である。CA2 領域の神経細胞は比較的良好に残存しており、海馬の虚血性病変との類似性がみられ、けいれん重積による影響も否定できない。

参考文献

- 1) Mochizuki Y, Mizutani T, Isozaki E, Ohtake T, Takahashi Y: Acute limbic encephalitis: A new entity? *Neurosci Lett* 2006; 394: 5-8.
- 2) Okamoto K, Yamazaki T, Banno H, Sobue G, Yoshida M, Takatama M: Neuropathological studies of patients with possible non-herpetic acute limbic encephalitis and so-called acute juvenile female non-herpetic encephalitis. *Intern Med* 2008; 47: 231-236.
- 3) Maki T, Kokubo Y, Nishida S, Suzuki H, Kuzuhara S: An autopsy case with non-herpetic acute limbic encephalitis (NHALE). *Neuropathology* 2008; 25: 521-525.
- 4) Tüzün E, Zhou L, Baehring JM, Bannykh S, Rosenfeld MR, Dalmau J: Evidence for antibody-mediated pathogenesis in anti-NMDAR encephalitis associated with ovarian teratoma. *Acta Neuropathol* 2009; 118: 737-743.

## 資料 13. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症の予後 -20090620-

### A. 検討対象：非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症 (NHALE)

抗 GluR 抗体測定目的で臨床情報ならびに血清・髄液などの検体送付を受けた急性脳炎・脳症関連 541 症例から、腫瘍合併例、再発例、慢性例、膠原病合併例、インフルエンザ脳症、単純ヘルペスウイルス PCR 陽性例などを除き、辺縁系症状で神経症状が始まった 15 歳以上の NPNHALE 86 例を対象とした。

### B. 予後の判定方法

ADL 予後は Barthel score (20 点満点) (表 1) で、てんかん発作 (4 点満点)、精神症状 (2 点満点)、知的障害 (5 点満点)、記憶障害 (2 点満点)、運動障害 (3 点満点) の予後は、表に示すそれぞれのスコアで、急性期病院退院時あるいは最終観察時に評価した (表 2)。スコアが満点でない場合を後遺症ありとした。

### C. 後遺症の実態

ADL 障害は 33.3% に、てんかん発作は 36.2% に、精神症状は 26.3% に、知的障害は 39.7% に、運動障害が 31.0% に見られ、これらの後遺障害の頻度は約 30% であった。一方、記憶障害は 63.2% に見られ、他の障害に比べて高頻度であった。(ヘルペス脳炎では 30-40% の症例が社会復帰できるとされている)

障害の程度をスコアの平均 (平均±SD) (平均/満点%) で評価すると、ADL (20 点満点) = 17.8 ± 4.7 (89%)、てんかん発作 (4 点満点) = 3.4 ± 0.9 (85%)、精神症状 (2 点満点) = 1.7 ± 0.6 (85%)、知的障害 (5 点満点) = 4.1 ± 1.4 (82%)、記憶障害 (2 点満点) = 1.2 ± 0.8 (60%)、運動障害 (3 点満点) = 2.5 ± 0.9 (83%) であった。ADL 障害、てんかん発作、精神症状、知的障害、運動障害の程度は、約 80% 程度のレベルに障害されているが、記憶は約 60% のレベルまで障害されており、成人 NHALE の後遺症では、記憶障害の頻度ならびに程度が、他の後遺症に比べて高度であることが特徴である。

表1. Barthel indexによる基本的ADL評価

合計20点満点

機能	各スコアと状態					
	0	1	2	3	4	5
1. 排便	失禁・おむつ	とどき失敗(1週間に1回程度)	自立			
2. 排尿	失禁、おむつ、またはカテーテルが必要(カテーテルを自分で処理できない)	とどき失敗(24時間に1回以下)	自立(1週間以上にわたり1度も失敗がない)			
3. 洗顔	洗顔、整髪、歯磨き、髪剃りに介護が必要	自立(用具の準備してもらってよい)				
4. 便器の使用	全介助	部分介助	自立(下着を脱いだり下ろしたりできる、自分で拭ける、下着を上げたり着たりできる)			
5. 食事	全介助(口の中まで運んでもらう、あるいはなかなか飲み込むことができない、経管栄養)	部分介助(おかずを細かく切ったり、バターをぬったり、その他食べやすいようにしてもらえば、自分で食べることはできる)	自立(食事は用意してもらってよい)			
6. 起居・移乗	起居不能(座位)バランスがとれない)	全介助だが、座位はとれる(1, 2人の介助を必要とする)	部分介助(1人で簡単に介助ができる、または監視・指示が必要)	自立(監視・指示なしに自分でベットから椅子に移れる、またはその逆も可能)		
7. 歩行	歩行不可能	介助必要だが、曲がり角もうまく曲がれる	1人の介助で歩行可(監視・指示または身体を支えてもらう)	3	独歩可(補助具を使用してもよい、監視・指示は不要)	
8. 更衣	全介助	介助必要だが、半分以上は自分でできる(ボタン・チャック等)	自立(ボタンかけ、チャック、紐を結ぶことなども可能)			
9. 階段	不可能	介助必要(監視・指示・身体を支えてもらう、昇降装置を使用するなど)	昇降自立(歩行のための補助具を使用してもよい、監視・指示は不要)			
10. 入浴	介助	自立(監視なしに浴槽に出入りでき、1人で体を洗える、監視・介助なしにシャワーが浴びられる)				

表2. てんかん発作・精神症状・知的障害・記憶障害・運動障害後遺症の評価基準

後遺症	各スコアと状態					
	0	1	2	3	4	5
てんかん発作	日単位：毎日発作がある	週単位：週に数回発作がある	月単位：月に数回発作がある	年単位：年に数回発作がある(数年に一回も含める)	発作はない	
精神症状	精神症状のため日常生活が自立困難	精神症状はあるが日常生活は自立可能	精神症状はない			
知的障害	最重度 (IQ/DQ < 19)	重度 (IQ/DQ = 34-20)	中等度 (IQ/DQ = 49-35)	軽度 (IQ/DQ = 69-50)	境界 (IQ/DQ = 79-70)	正常 (IQ/DQ ≥ 80)
記憶障害	記憶障害のため日常生活が自立困難	記憶障害はあるが日常生活は自立可能	記憶障害はない			
運動障害	四肢麻痺	障害があるが自力移動可能(はいはい・低い歩みなど)	支えなく歩行できるが走れない	運動障害はない		

## 資料 14. 橋本脳症の臨床的特徴 -20100728-

[疾患概念]慢性甲状腺炎(橋本病)に伴う自己免疫性脳症

[発症年齢]平均 58 歳 (19~87 歳) (20 歳台と 50 歳台に二峰性のピーク)

[性差]男性：女性 1:2~3 (橋本病では 1:20)

[脳症発症時の橋本病の既往]2 割強

[臨床病型]

急性脳症型 7 割 (辺縁系脳炎含む)

慢性精神失調型 2 割

その他の病型 1 割 (慢性純粋小脳失調、クロイツフェルト・ヤコブ病類似病型)

[精神・神経徴候]

・出現し易い徴候：意識障害、けいれん、認知症・精神症状、振戦・ミオクローヌス

・出現しにくい徴候：末梢神経障害、脊髄障害、自律神経障害

[血液・髄液検査]

・抗甲状腺抗体：全例で陽性

・甲状腺機能：7 割は正常 (高度の機能低下・亢進は稀)

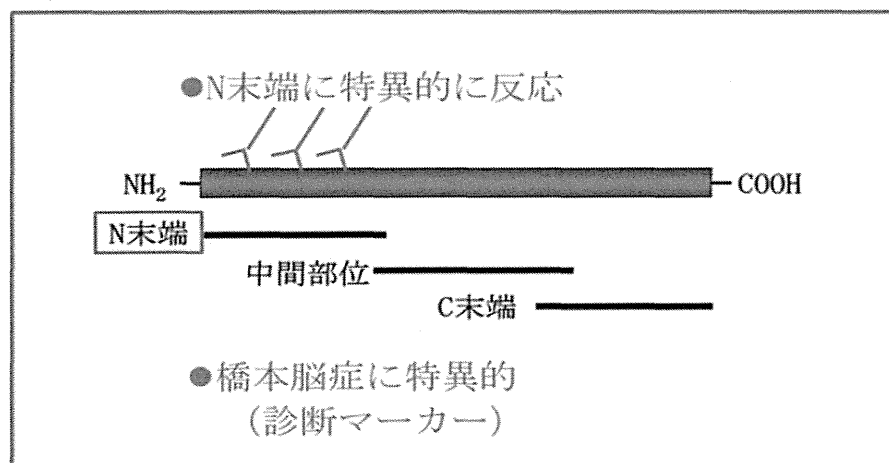
・髄液：半数で蛋白上昇。細胞増多は稀

[抗 N 末端  $\alpha$ -エノラーゼ (NAE) 抗体]

・橋本脳症の 43%で陽性 (免疫学的多様性あり)

・疾患特異性は極めて高い (全長  $\alpha$ -エノラーゼに対する自己抗体は疾患特異性低い)

・解析法：ヒト培養細胞で発現・生成した遺伝子組み換え NAE を用いた免疫ブロット



[脳波]

異常頻度は極めて高い (9 割)、多彩な異常所見。基礎波の徐波傾向が多いが、鋭波や周期性突発波も出現)

[頭部 MRI]

異常頻度は低い (2 割程度)。時に、血管炎、び慢性白質病変や辺縁系病変

[頭部血流 SPECT]

び慢性血流低下を呈することが多い(7 割)

[治療]

多くはステロイドが奏功する。一部で、免疫グロブリン大量療法や血漿交換が効果あり。ステロイド減量時の再燃予防のため免疫抑制剤 (アザチオプリンなど) の併用が一部で効果あり。

参考文献：

1. Yoneda M., et al., High prevalence of serum autoantibodies against the amino terminal of  $\alpha$ -enolase in Hashimoto's encephalopathy. *J Neuroimmunol* 2007; 4; 185: 195-200.
2. 米田 誠、橋本脳症の診断と治療、臨床とホルモン2008 ; 56: 89-93.
3. 米田 誠、Clinical Topic橋本脳症、*BIO Clinica* 2009; 24: 70-76.

## Ⅱ 分担研究報告

## 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎患者にみられる既往歴の検討

分担研究者 西田 拓司

独立行政法人国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター精神科医長

### 研究要旨

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎（以下NHALE）は、発病時にうつ、幻覚、妄想、滅裂な言動、行動異常などの精神症状が出現することが知られているが、NHALE患者には脳炎発病以前より何らかの精神障害の既往がみられることがある。NHALE患者の既往歴を調査し、脳炎発病以前からみられた精神症状を明らかにすることで、NMDA型グルタミン酸受容体に対する抗体が脳炎の発病以前から中枢神経系機能に何らかの影響を及ぼしている可能性を示唆する所見を得ることを目的として、NHALE患者のうち非傍腫瘍性辺縁系脳炎患者217名を対象として、既往歴について後方視的に資料を検討した。精神障害関連既往症が21名（10%）で、自己免疫性疾患関連が9名（4%）で、婦人科関連が8名（4%）でみられた。精神障害関連既往症の内訳は、気分障害8名、依存症8名、発達障害5名だった。気分障害および依存症はいずれも辺縁系の機能障害との関連が示唆されており、NHALE発病以前からみられるこれらの精神障害の既往に、NMDA型抗グルタミン酸受容体に対する自己抗体が何らかの影響を及ぼしている可能性と矛盾しないと考える。

### A. 研究目的

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎（以下NHALE）は、発病時にうつ、幻覚、妄想、滅裂な言動、行動異常などの精神症状が出現することが多く、うつ病や統合失調症などの内因性精神疾患と鑑別が困難なことがある。NHALEでは、末梢で生産されたNMDA型グルタミン酸受容体に対する抗体が血液脳関門障害により中枢神経系へ移行するものと考えられている。中枢神経系へ移行した抗体は、NMDA型グルタミン酸受容体をシナプス表面から細胞内に内在化し、その結果グルタミン酸系機能の低下をもたらすことで、辺縁系症状としての種々の精神症状が顕在化することが想定されている。一方、NHALE患者には、脳炎発病以前より既に何らかの精神障害の既往がみられることがある。このことは、NHALE発病前から、NMDA型グルタミン酸受容体に対する

抗体がグルタミン酸系機能に影響を及ぼし、その結果精神症状を示している可能性を示唆する。本研究の目的は、NHALE患者の既往歴を調査し、脳炎発病以前からみられた精神症状を明らかにすることで、NMDA型グルタミン酸受容体に対する抗体が脳炎の発病以前から中枢神経系機能に何らかの影響を及ぼしている可能性を示唆する所見を得ることにある。

### B. 研究方法

NHALE患者のうち非傍腫瘍性辺縁系脳炎患者217名を対象として、既往歴について後方視的に資料を検討した。

### （倫理面への配慮）

本研究は、既に文書にて同意を得ている患者にて行った。院内の倫理申請で承認を得てい

る。

### C. 研究結果

対象患者のうち、精神障害関連既往症が21名(10%)で、自己免疫性疾患関連が9名(4%)で、婦人科関連が8名(4%)でみられた。精神障害関連既往症の内訳は、気分障害8名、依存症8名、発達障害5名だった。自己免疫性疾患関連の内訳は、甲状腺関連3名、リウマチ2名、混合結合組織病1名、潰瘍性大腸炎1名、抗上皮抗体陽性1名、間質性肺炎1名だった。産婦人科関連の内訳は、妊娠中3名、不妊治療2名、子宮頸癌1名、帝王切開1名、発熱を伴う無月経1名だった。

### D. 考察

Dalmauらの提唱する抗NMDA受容体自己抗体陽性脳炎では、100例中77例で不安、焦燥、奇異な行動、妄想、幻視、幻聴などの精神症状を呈した。また、3週間の経過のうちに88例が意識障害を呈し、緊張病様状態に進展した。一方、NHALEでも統合失調症様の精神症状で発病することが多く、抗NMDA受容体自己抗体陽性脳炎と共通の病態基盤がある可能性が考えられている。NMDA受容体阻害作用をもつケタミン、フェンサイクリジンなどは統合失調症の陽性症状、陰性症状、認知機能障害と類似した症状を惹起することが知られておりNMDA受容体と各種精神症状の関連が示唆されている。

本研究の結果では、非傍腫瘍性辺縁系脳炎患者の10%で、脳炎発病以前より精神障害がみられた。特に、うつなどの気分障害、アルコールや覚醒剤に対する依存症が多くみられた。気分障害および依存症はいずれも辺

縁系の機能障害との関連が示唆されており、NHALE発病以前からみられるこれらの精神障害の既往に、NMDA型抗グルタミン酸受容体に対する自己抗体が何らかの影響を及ぼしている可能性と矛盾しないと考える。

### E. 結論

NHALEを呈した患者の精神障害の既往を明らかにすることで、NHALE発病の早期発見、早期介入の可能性の糸口を得ることができるものと考ええる。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Sakakibara E, Nishida T, Sugishita K, Jinde S, Inoue Y, Kasai K. Acute psychosis during the postictal period in a patient with idiopathic generalized epilepsy: postictal psychosis or aggravation of schizophrenia? A case report and review of the literature. *Epilepsy Behav* 24: 373-376, 2012.

#### 2. 学会発表

なし

#### 3. 書籍の刊行

なし

### H. 知的財産権の出願・登録状況

#### 1. 特許取得

なし

#### 2. 実用新案登録

なし

#### 3. その他

なし

## 抗NMDAR抗体陽性非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の早期診断：先行症状の検討

研究代表者 高橋 幸利<sup>1,2</sup>

独立行政法人国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター統括診療部長

### 研究要旨

【目的】非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHALE) の先行症状期の病態を明らかにし、早期診断、脳炎発病予防を実現する。

【方法】髄液抗NMDAR抗体陽性非傍腫瘍性NHALE217例の先行症状期の臨床症状、病原体検索結果を検討した。

【結果】207例（男、87例；女、120例）中162例（78%）に先行症状を認め、162例中23例（14%）で感染病原体が確定された。先行症状がありながら病原体の確定ができなかった139例について先行症状を検討すると、発熱（81%）＞頭痛（53%）＞悪心嘔吐（24%）＞上気道炎症状（18%）＞下痢（3%）の順で、上気道炎などの局所感染症状は比較的少なかった。脳炎症状出現前に髄液検査された18例中18例で無菌性髄膜炎の診断がされていた。先行症状から脳炎発症までの期間は、インフルエンザ（平均4.3日）、上気道炎（平均5.4日）、下痢（平均5.5日）では、無菌性髄膜炎（平均8.7日）より有意に短かった。

【結論】NHALE患者には、局所の感染症が先行し急激に発病するものと、局所感染がなく無菌性髄膜炎を経て脳炎症状が比較的緩徐に発症する症例がある。

研究協力者：植田佑樹<sup>1</sup>、保立麻美子<sup>1</sup>、山口解冬<sup>1</sup>、那須裕郷<sup>1</sup>、高山留美子<sup>1</sup>、大谷英之<sup>1</sup>、池田浩子<sup>1</sup>、今井克美<sup>1</sup>、重松秀夫<sup>1</sup>（1国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター、2岐阜大学医学部小児病態学）

### A. 研究目的

我々のこれまでの研究で、成人発病の非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHALE) は年間220人が罹患していて、ADL障害は33.3%に、てんかん発作は36.2%に、精神症状は26.3%に、知的障害は39.7%に、運動障害が31.0%に、記憶障害は63.2%に見られ、1万人程度がNHALEによる記憶障害などの後遺障害を患っている可能性が明らかになっている。

2012年度、NHALE217例の既往歴を調査すると、脳炎発病以前よりうつ、依存症などの精神障害が10%にみられ、発病前（前駆期）か

らすでに何らかの中枢神経系への影響が始まっている症例の存在が示唆された。一方、視神経脊髄炎 (NMO) では発症の10年前から抗AQP4抗体が認められた症例があり (Nishiyama, Neurology 2009)、自己免疫介在神経疾患では、血中自己抗体が発病するかなり前から存在することが示唆される。NHALEでも抗NMDAR抗体が存在し軽度のCNS症状を表出している前駆期が存在する可能性がある。これまで国内外で検討されてこなかった前駆期と発病直前の先行症状期の病態を詳しく検討することで、先行症状出現時点でのNHALE発病リスク診断、NHALE発病予防、早期診断治療を可能にしたい (図1)。

NHALEの先行症状期の臨床症状を検討し、発病メカニズムを明らかにし、早期診断を可能にしたい。



## B. 研究方法

【対象】抗GluR抗体検索目的で静岡てんかん・神経医療センターに依頼のあった脳炎例の中で、①明らかな意識障害出現前の急性期初期に辺縁系症状があり、②急性に意識障害を含む脳炎症状が出現・経過、③単純ヘルペスウイルス感染の否定ができ、④髄液抗NMDA型グルタミン酸受容体抗体などの証明ができた症例で、卵巣奇形腫も含めて腫瘍の合併のない症例（非傍腫瘍性NHLE）を対象とした（図2）。

【方法】対象症例の先行症状期の臨床症状、病原体検索結果を後方視的に検討した。有意差検定はMann-Whitney testを用いた。

### （倫理面への配慮）

静岡てんかん・神経医療センター倫理委員会にて承認された「自己免疫介在性脳炎・脳症に関する多施設共同研究2011」の方法により同意を得た患者を対象とした。

## C. 研究結果

症例の特徴：207例（男、87例；女、120例）が基準を満たし、発病年齢（平均±SD）は30.0±19.6歳で、2-83歳に分布、10-19歳が最も多く、10-40歳では女性優位であった。

先行症状は207例中162例（78%）に認め、0-49歳では約80%に、50歳以上ではやや少なく60%程度に認められた（図3）。

先行症状のあった162例の内、23例（14%）で感染病原体が確定され、インフルエンザウイルス（16例）、溶連菌（3例）、マイコプラズマ（2例）などが多く、脳炎発病年齢では0-19歳の症例で確定例が多かった。

先行症状がありながら病原体の確定ができなかった139例についてみると、先行症状は発熱（81%）>頭痛（53%）>悪心嘔吐（24%）>上気道炎症状（18%）>下痢（3%）の順で、上気道炎症状は比較的少なかった（図3）。

先行症状と脳炎発病年齢の関係をみると、発熱は若年発病例に多く、0-49歳では70%に

見られるが、60歳以上では40%と少ない（図4）。頭痛は30-49歳の症例で高頻度に認められた。悪心嘔吐は0-9歳の脳炎発病例に多く見られた。上気道炎症状、下痢はどの年齢帯でも低頻度であった。

脳炎症状出現前に髄液検査された18例中18例で髄液細胞増多等により無菌性髄膜炎の診断がされていた。脳炎発病年齢で見ると10-49歳に多く、14-29%の症例に診断されていた。

先行症状から脳炎発病までの期間を見ると、インフルエンザ（平均4.3日）、上気道炎（平均5.4日）、下痢（平均5.5日）などの明らかな感染巣のある先行感染で発病する症例は期間が短く、無菌性髄膜炎（平均8.7日）では期間が有意に長かった。頭痛、発熱、嘔気嘔吐で発病する症例は、期間が短い症例から長い症例までさまざまであった（図5）。

## D. 考察

今回の207例のNHLEの検討では、発熱、頭痛などの先行症状を78%に認めたが、22%は先行症状なく辺縁系症状からなる脳炎症状で直接発病していた（図6）。また、脳炎症状のない先行症状期に髄液検査した18例中18例（全体の9%）で髄膜炎が存在し、病原体未確定の症例の先行症状では、発熱81%>頭痛53%>悪心嘔吐24%の順で、上気道炎症状は18%と少なかった。これらの事実から、NHLEの30-70%は、局所の感染症が先行しない無菌性髄膜炎で発病していると推定される。このような症例では先行症状から脳炎発症までが長く、前駆期から存在する抗NMDAR抗体が何らかの原因による緩徐な経過の血液脳関門障害で中枢神経系に至り、NMDA型GluRの内在化を起し、辺縁系脳炎を発病させていると推定できる。この群のNHLEでは前駆期に抗NMDAR抗体の除去や血液脳関門障害の治療を行うことで、NHLEの発病予防が可能となる可能性がある。また、先行症状期に抗NMDAR抗体や血液脳関門障害によりNHLEリスクの存在の診断が可能となる可能性が

あり、早期脳炎治療により予後が改善できる可能性がある。

一方、インフルエンザウィルス感染症などの局所感染症が先行する症例も25-70%存在し、そのような症例では先行症状から脳炎発症までが短く、先行感染症による急性の血液脳関門障害に伴い、抗NMDAR抗体が中枢神経系に至りNMDA型GluRの内在化を起し、辺縁系脳炎を発病させていると推定できる。

## E. 結論

抗NMDA型GluR抗体陽性NHAE患者には、局所の感染症が先行し急激に発病するものと、局所感染がなく無菌性髄膜炎を経て脳炎症状が比較的緩徐に発症する症例があると思われる。後者においてはNHAE発病前に抗NMDA型GluR抗体や血液脳関門障害が潜在する前駆期が存在すると推定され、その時期におけるNHAE発病予防、あるいは先行症状期における早期診断を確立できるものと考えられる。その結果、予後を改善していける可能性がある。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Iwasaki Y, Okamoto A, Shoda H, Takahashi Y, Fujio K, Kawahata K, Yamamoto K. Subacute cerebellar ataxia and atrophy developed in a young woman with systemic lupus erythematosus whose cerebrospinal fluid was positive for antineuronal cell antibody, *Lupus*, 2012; 21(3): 324-328. Epub 2011 Sep 30.
2. Uzawa A, Mori M, Takahashi Y, Ogawa Y, Uchiyama T, Kuwabara S. Anti-N-methyl d-aspartate-type glutamate receptor antibody-positive limbic encephalitis in a patient with multiple sclerosis, *Clin Neurol Neurosurg*, 2012; 114(4): 402-404. Epub 2011 Dec 5.
3. Rie Miyata, Naoyuki Tanuma, Masaharu Hayashi, Yukitoshi Takahashi, Focal encephalopathy with recurrent episodes of epileptic status and cluster mimicking hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome, *Brain & Development*, 2012; 34: 360-363.
4. Koji Fujita, Tatsuhiko Yuasa, Yukitoshi Takahashi, Keiko Tanaka, Shuji Hashiguchi,

Katsuhito Adachi, Yuishin Izumi, Ryuji Kaji, Detection of anti-glutamate receptor  $\epsilon 2$  and anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in a patient with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, *J Neurol*, 2012; 259(5): 985-988.

5. Yukiko Mogami, Yukitoshi Takahashi, Rumiko Takayama, Hideyuki Ohtani, Hiroko Ikeda, Katsumi Imai, Hideo Shigematu, Yushi Inoue, Cutaneous adverse drug reaction in patients with epilepsy after acute encephalitis, *Brain & Development*, 2012; 34: 496-503.
6. Rumiko Takayama, Yukitoshi Takahashi, Yukiko Mogami, Mariko Ikegami, Souichi Mukaida, Hiroko Ikeda, Katsumi Imai, Hideo Shigematsu, Yasuhiro Suzuki, Yushi Inoue, Self-induced seizures presumably by peri-orbital somatosensory self-stimulation: a report of two cases. *Brain & Development*, 2012; 34: 685-690.
7. Dezhi Cao, Hideyuki Ohtani, Ikuo Ogiwara, Sanae Ohtani, Yukitoshi Takahashi, Kazuhiro Yamakawa, Yushi Inoue, Efficacy of stiripentol in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy, *Epilepsia*, 2012; 53(7): 1140-1145.
8. Yoshiaki Yamamoto, Yukitoshi Takahashi, Eri Suzuki, Nobuyuki Mishima, Kazuyuki Inoue, Kunihiko Itoh, Yoshiyuki Kagawa, Yushi Inoue, Risk factors for hyperammonemia associated with valproic acid therapy in adult epilepsy patients, *Epilepsy Research*, 2012; 101(3): 202-209.
9. Hiroyuki Wakamoto, Yukitoshi Takahashi, Tomohiro Ebihara, Kentaro Okamoto, Masatoshi Hayashi, Takashi Ichiyama, Eiichi Ishii, An immunologic case study of acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures, *Brain & Development*, 2012; 34: 763-767.
10. Koji Fujita, Tatsuhiko Yuasa, Yukitoshi Takahashi, Keiko Tanaka, Wataru Sako, Hidetaka Koizumi, Yasuhiro Iwasaki, Mari Yoshida, Yuishin Izumi, Ryuji Kaji, Antibodies to N-methyl-D-aspartate glutamate receptors in Creutzfeldt-Jakob disease patients, *J Neuroimmunology*, 2012; 251(1-2): 90-93. Epub 2012 Jul 17.
11. Hideyuki Matsumoto, Shingo Okabe, Minako Hirakawa-Yamada, Yukitoshi Takahashi, Noboru Satoh, Yukifusa Igeta, Hideji Hashida, Steroid-responsive focal epilepsy with focal dystonia accompanied by glutamate receptor delta2 antibody, *J Neuroimmunol*. 2012; 249(1-2): 101-104. Epub 2012 May 19.
12. Jun-ichi Takanashi, Nobuhiko Okamoto, Yuto Yamamoto, Shin Hayashi, Hiroshi Arai, Yukitoshi Takahashi, Koichi Maruyama, Seiji

- Mizuno, Shuichi Shimakawa, Hiroaki Ono, Reiki Oyanagi, Satomi Kubo, James Barkovich, Johji Inazawa, Clinical and radiological features of Japanese patients with severe phenotype with CASK mutations, *Am J Med Genetics*, 2012; 158A: 3112-3118.
13. Takuya Fukuoka, Hidetaka Takeda, Yasuko Ohe, Ichiro Deguchi, Yukitoshi Takahashi, Norio Tanahashi, Anti-glutamate receptor  $\delta 2$  antibody-positive migrating focal encephalitis, *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 2012; 114: 135-1354. Available online 25 April 2012.
  14. Aihara Y, Oyama Y, Ichikawa K, Takeshita S, Takahashi Y, Kambara T, Aihara M. Toxic epidermal necrolysis in a 4-year-old boy successfully treated with plasma exchange in combination with methylprednisolone and i.v. immunoglobulin, *J Dermatol*, 2012; 39(11): 951-952. doi: 10.1111/j.1346-8138.2012.01534.x.
  15. Tohkin M, Kaniwa N, Saito Y, Sugiyama E, Kurose K, Nishikawa J, Hasegawa R, Aihara M, Matsunaga K, Abe M, Furuya H, Takahashi Y, Ikeda H, Muramatsu M, Ueta M, Sotozono C, Kinoshita S, Ikezawa Z. the Japan Pharmacogenomics Data Science Consortium, A whole-genome association study of major determinants for allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients, *The Pharmacogenomics Journal*, 2013; 13: 60-69.
  16. Yukitoshi Takahashi, Katsumi Imai, Hitoshi Ikeda, Yuko Kubota, Etsuko Yamazaki, Fuminobu Susa, Open study of pralucast add-on therapy in intractable partial epilepsy, *Brain & Development*, 2013; 35: 236-244.
  17. Yukitoshi Takahashi, Hisashi Mori, Masayoshi Mishina, Masahiko Watanabe, Naomi Kondo, Jiro Shimomura, Yuko Kubota, Kazumi Matsuda, Katsuyuki Fukushima, Naohide Shiroma, Noriyuki Akasaka, Hiroshi Nishida, Atsushi Imamura, Hiroo Watanabe, Nobuyoshi Sugiyama, Makoto Ikezawa, Tateki Fujiwara, Autoantibodies to NMDA-type GluR $\epsilon 2$  in patients with Rasmussen's encephalitis and chronic progressive epilepsy partialis continua, *Epilepsia*, in press.
  18. Jun-ichi Takanashi, Yukitoshi Takahashi, Atsushi Imamura, Kazuhiko Kodama, Akimitsu Watanabe, Koji Tominaga, Kazuhiro Muramatsu, A. James Barkovich, Late delirious behavior with 2009 H1N1 Influenza; mild autoimmune-mediated encephalitis? *Pediatrics*, in press. 2012 Apr; 129(4): e1068-71. Epub 2012 Mar 12.
  19. Koji Fujita, Tatsuhiko Yuasa, Yukitoshi Takahashi, Keiko Tanaka, Wataru Sako, Hidetaka Koizumi, Yasuhi Iwasaki, Mari Yoshida, Yuishin Izumi, Ryuji Kaji, Voltage-gated potassium channel complex antibodies in Creutzfeldt-Jakob disease, *Journal of Neurology*, in press.
  20. Ryuta Kinno, Takahiro Yamazaki, Masahiro Yamamoto, Yukitoshi Takahashi, Toshiya Fukui, Eriko Kinugasa, Cerebellar symptoms in a case of acute limbic encephalitis associated with autoantibodies to glutamate receptors  $\delta 2$  and  $\epsilon 2$ , *Clinical Neurology and Neurosurgery*, in press.
  21. Yukitoshi Takahashi, Etsuko Yamasaki, Jun Mine, Yuko Kubota, Katsumi Imai, Yuki Mogami, Koichi Baba, Kazumi Matsuda, Hirokazu Oguni, Kenji Sugai, Yoko Ohtsuka, Tateki Fujiwara, Yushi Inoue, Immunomodulatory therapy versus surgery for Rasmussen syndrome in early childhood, *Brain & Development*, in press.
  22. Yuhei Chiba, Omi Katsuse, Yukitoshi Takahashi, Makoto Yoneda, Misako Kunii, Atsushi Ihata, Atsuhisa Ueda, Mitsuhiro Takeno, Takashi Togo, Yoshio Hirayasu, Anti-Glutamate Receptor  $\epsilon 2$  antibodies in psychiatric patients with anti-thyroid autoantibodies --- a prevalence study in Japan, *Neuroscience letters*, in press. 2012 Nov 6. doi:pii: S0304-3940(12)01442-5. 10.1016/j.neulet.2012.10.060. [Epub ahead of print]
  23. Meilia M. Suriadi, Yukitoshi Takahashi, Shigeko Nishimura, Hisano Tsunogae, Yushi Inoue, Dysfunction of blood-brain barrier in epileptic patients after acute encephalitis, *Epileptologia*, in press.
  24. Yoshiaki Yamamoto, Yukitoshi Takahashi, Katsumi Imai, Kou Miyakawa, Shigeko Nishimura, Risa Kasai, Hiroko Ikeda, Rumiko Takayama, Yukiko Mogami, Tokito Yamaguchi, Kiyohito Terada, Kazumi Matsuda, Yushi Inoue, Yoshiyuki Kagawa, Influence of CYP2C19 polymorphism and concomitant antiepileptic drugs on serum clobazam and N-desmethyl-clobazam concentrations in patients with epilepsy, *Therapeutic Drug Monitoring*, in press.
  25. Jun Mine, Yukitoshi Takahashi, Yuki Mogami, Hiroko Ikeda, Yuko Kubota, Katsumi Imai, Characteristics of epilepsy and immunological markers in epileptic patients after influenza-associated encephalopathy, *Neurology Asia*, in press.
  26. Chihiro Yonee, Mitsuo Toyoshima, Yoshihiro

- Maegaki, Shou Hashiguchi, Yuichi Kodama, Yukitoshi Takahashi, Susumu Kusunoki, Yoshifumi Kawano, Association of acute cerebellar ataxia and human papilloma virus vaccination: a case report" in its current form for publication, *Neuropediatrics*, in press.
27. Taiki Kambe, Yukitoshi Takahashi, Yoshiaki Furukawa, A mild form of adult-onset opsoclonus-myoclonus syndrome associated with anti-glutamate receptor antibodies, *JAMA Neurology*, in press.
  28. Yoshiaki Yamamoto, Yukitoshi Takahashi, Katsumi Imai, Nobuyuki Mishima, Rei Yazawa, Kazuyuki Inoue, Kunihiko Itoh, Yoshiyuki Kagawa, Yushi Inoue, Risk factors for hyperammonemia in pediatric epilepsy patients, *Epilepsia*, in press.
  29. 高橋幸利、九鬼一郎、山口解冬、病氣と薬パーフェクト BOOK2012、てんかん、薬局、2012; 63(4): 807-815.
  30. 高橋幸利、山口解冬、特集：知っておきたい内科症候群 レノックス・ガストー症候群、内科、2012 ; 109(6) : 963-965.
  31. 高橋幸利、久保田裕子、重松秀夫、大谷英之、久保田英幹、山崎悦子、藤原建樹、小児てんかん患者を対象としたバルプロ酸徐放製剤（セレニカ®R錠 200mg）の特定使用成績調査、小児科臨床、2012; 65(3) : 481-490.
  32. 高橋幸利、那須裕郷、山口解冬、高山留美子、大谷英之、池田浩子、今井克美、重松秀夫、偽発作などの非てんかん性発作に間違われやすいてんかん発作、小児科診療、2012; 23(8): 1309-1314.
  33. 高橋幸利、保立麻美子. 光感受（過敏）性てんかん、*Clinical Neuroscience*, 2012; 30(8): 922-925.
  34. 高橋幸利、山崎悦子、長尾雅悦、遠山潤、岡田久、渡邊宏雄、白石一浩、高田裕、夫敬憲、宮河真一郎、田中滋己、四家達彦、田中茂樹、中根俊成、佐久間啓、宇留野勝久、脳炎・脳症後てんかんの薬物治療、*Epilepsy*, 2012; 6 suppl: 102-104.
  35. 松山阿美子、守屋真希、佐野沙織、高橋一夫、山本昌樹、佐々木昌博、高橋幸利、池澤善郎、相原道子、慢性腎不全と結核罹患患者に生じた中毒性表皮壊死症の1例、臨床皮膚科、2012; 66(7): 491-496.
  36. 高橋幸利、高久保瞳、西村成子、高尾恵美子、笠井理沙、那須裕郷、山口解冬、脳症の臨床特徴・自己抗体（抗グルタミン酸受容体抗体）：小児科領域、*Neuroinfection*, 2012; 17: 100-106.
  37. 高橋幸利、植田祐樹、保立麻美子、山口解冬、那須裕郷、高山留美子、西田拓司、山崎悦子、いま知っておくべきてんかん 診る・治す・フォローする-てんかん診療の新展開、自己免疫性てんかん、*Mebio*, 2012; 29(11): 54-62.
  38. 山口佳剛、和田 学、栗田啓司、高橋幸利、加藤丈夫、SLEを背景とし、病態に抗グルタミン酸受容体抗体の関与が示唆された自己免疫疾患関連性辺縁系脳炎の一例、臨床神経学、2012; 52(8): 545-550.
  39. 久保田昭洋、高橋幸利、他、短期記憶障害を呈し抗Ma2抗体、抗NMDAR抗体、抗GluRε2抗体陽性で、後に精巣腫瘍を認めた傍腫瘍性辺縁系脳炎の1例、臨床神経学、2012; 52(9): 666-671.
  40. 高橋幸利、自己免疫性介在性脳炎・脳症の診断・治療スキーム、臨床神経学、2012; 52(11): 836-839.
  41. 最上友紀子、高橋幸利、福山智広、高山留美子、大谷英之、池田浩子、今井克美、重松秀夫、井上有史、脳炎・脳症後てんかん症例における抗てんかん薬の副作用の検討：眠気について、脳と発達、2012; 44(6): 472-476.
  42. 高橋幸利、植田祐樹、小児疾患の診断治療基準：部分てんかん、小児内科、2012; 44増刊号: 732-733.
  43. 高橋幸利、植田祐樹、保立麻美子、山口解冬、那須裕郷、高山留美子、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎、小児内科、2013; 45(2): 376-380.
  44. 高橋幸利、植田祐樹、保立麻美子、山口解冬、那須裕郷、高山留美子、Rasmussen症候群、小児内科、2013; 45(2): 416-421.
  45. 小泉ひろみ、米山法子、高橋まや、石田和子、武田修、内藤信吾、水保健一、高橋幸利、市立秋田総合病院医誌、2012; 22(1): 37-44.
  46. 高橋幸利、「自己免疫性脳炎 Up-to-date」グルタミン酸受容体抗体の意義、脳と発達、印刷中.
  47. 木村暢佑、高橋幸利、重松秀夫、今井克美、馬場好一、松田一己、鳥取高安、臼井直敬、井上有史、小児てんかん外科 早期手術患者の発見と利点 -発達の観点から-、脳と発達、印刷中.
  48. 池上真理子、高橋幸利、池田浩子、今井克美、大谷英之、久保田裕子、重松秀夫、高山留美子、最上友紀子、難治 epileptic spasmを有する症例における ACTH 療法反復施行の検討、脳と発達、印刷中.
  49. 高橋幸利、保立麻美子、植田祐樹、山口解冬、那須裕郷、Antibody Update グルタミン酸受容体自己抗体、*Brain and Nerve*、印刷中.
  50. 村上秀友、飯島昭二、河村満、高橋幸利、市川博雄、伝染性単核球症に続発し髄液に抗グルタミン酸受容体 82 抗体を認めた急性小脳失調症、臨床神経学、印刷中.