

NHALEがAESDより有意に短かった (Mann Whitney test, $p=0.03$)。

3. 一般髄液検査値

髄液細胞数 (平均±SD / μ l) (発病から5日以内) についてみると、AESD (2.9 ± 5.3) はSCSE (12.4 ± 12.2)、NHALE (12.1 ± 17.9) より有意に少なかった (Mann Whitney test, $p=0.02$, $p=0.005$)。発病6日以後NHALEでは10-20病日にかけて細胞数が高値を示す症例があった。

髄液蛋白濃度 (平均±SD mg/dl) (発病から5日以内) についてみると、AESD (18.5 ± 13.1) はSCSE (36.8 ± 19.5)、NHALE (27.8 ± 17.0) より有意に低かった (Mann Whitney test, $p=0.04$, $p<0.05$)。

髄液IgG濃度 (平均±SD mg/dl) についてみると、AESD (1.3 ± 0.8)、SCSE (4.0 ± 4.3)、NHALE (2.7 ± 1.8) で有意差はなかった。

4. 髄液抗NMDA型GluR抗体

初期のGluR ϵ 2の細胞外ドメインN末に対す

る抗体 (抗NR2B-NT2抗体) (平均±SD、OD) (発病から5日以内) は、AESD (0.385 ± 0.090)、SCSE (0.567 ± 0.103)、NHALE (0.827 ± 0.352) で、NHALEではAESDに比べて有意に高値で、SCSEではAESDに比べて有意に高値であった (Mann Whitney test, $p=0.03$, $p=0.03$) (図4)。しかし経過とともに髄液抗NR2B-NT2抗体は、NHALEでは低下、AESDではわずかに上昇、SCSEではわずかに低下する特徴が推定された。初期のGluR ϵ 2の細胞内ドメインC末に対する抗体 (抗NR2B-CT1抗体) は、NHALEで高く、経過とともに低下した。SCSEでは経過とともに増加する傾向が見られた。初期のGluR ζ 1の細胞外ドメインN末に対する抗体 (抗NR1-NT抗体) は、AESD<SCSE<NHALEの順に高値で、SCSE・NHALEでは経過とともに低下する傾向が見られた。初期のGluR ζ 1の細胞内ドメインC末に対する抗体 (抗NR1-CT抗体) はNHALEで高く、経過とともに低下した。SCSEでも経過とともに低下する傾向が見られた。

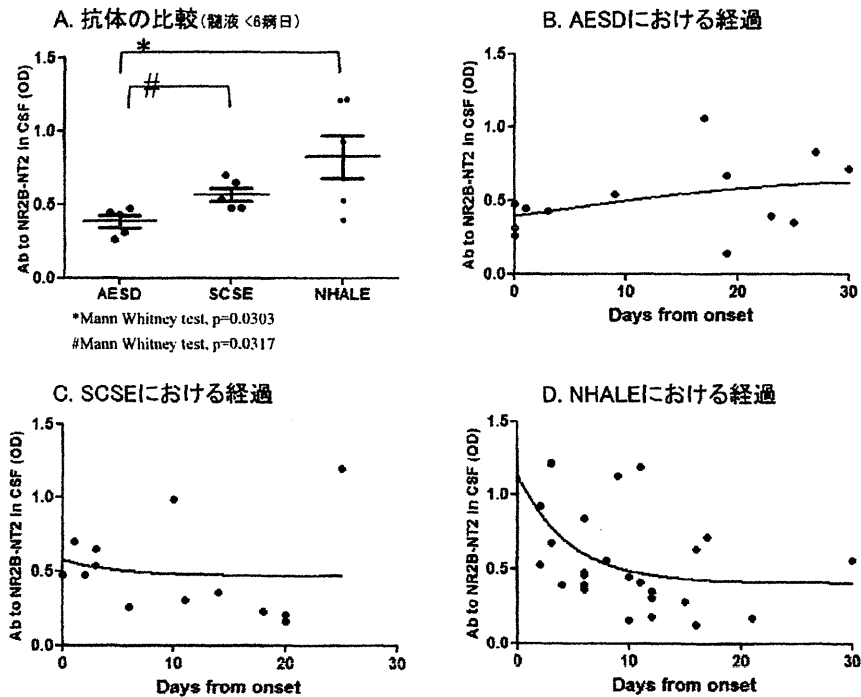


図4 髄液抗NMDA型GluR抗体

A. AESD, SCSE, NHALE症例の5病日以内の髄液中のGluR ϵ 2の細胞外ドメインN末に対する抗体 (抗NR2B-NT2抗体) (OD)。B. AESDの経過と抗NR2B-NT2抗体、C. SCSEの経過と抗NR2B-NT2抗体、D. NHALEの経過と抗NR2B-NT2抗体。

AESD、痙攣重積 (群発を含む) で発病し数日後に発作が群発する2相性脳症；SCSE、痙攣重積 (群発を含む) で発病し単相性の経過をとる脳症 (インフルエンザに伴う症例などを除く)；NHALE、小児期に辺縁系症状で発病した脳症。

5. 考察

重積発作で発病する AESD と SCSE の特徴を、抗 NMDA 型 GluR 抗体が関与する NHALE との比較で考察する。AESD は 2 歳前後に感染から 1 日以内に発病、NHALE に比べて長期の入院、重度後遺症を来す。発病初期の髄液細胞数、髄液蛋白濃度、髄液 IgG 濃度は NHALE より低く、急性期抗 NMDA 型 GluR 抗体も NHALE より低い。回復期には抗 NMDA 型 GluR 抗体が高くなる症例があった。よって急性期病態は、NHALE に見られる抗 NMDA 型 GluR 抗体 + 血液脳関門破たんとは異なると推測される。AESD では、NHALE のように抗 NMDA 型 GluR 抗体による NMDA 型 GluR 複合体の内在化でアポトーシスを急性期に防ぐことができず¹³⁾、重度の後遺症が起こると推測する。

SCSE は 6 歳前後に感染から 4 日程度で発病し、重積後に 39% の症例で NHALE の初発症状である辺縁系症状が観察された。予後は NHALE に近く有意差はないが AESD より軽症と推測される。髄液細胞数、髄液蛋白濃度は AESD より高く、NHALE と同じレベルにあった。よって SCSE の中には、抗 NMDA 型 GluR 抗体などの自己抗体、血液脳関門破たんが関与している症例があるものと推測される。NHALE ほど急性期抗 NMDA 型 GluR 抗体が高くないために、NMDA 型 GluR 複合体の内在化による辺縁系症状が明らかでない可能性がある。

以上より、重積で発病する小児期脳症の中でも、早期発病の AESD と幼児期発病の SCSE では病態が異なり、後者の中には抗 NMDA 型 GluR 抗体介在性の症例の存在が示唆された。抗 NMDA 型 GluR 抗体を主体とする T 細胞依存性の免疫介在性病態は年齢依存性があり、AESD の好発年齢帯の 2 歳前後では生じにくい、あるいは他の病態が先に起こる可能性がある。

【結語】

小児領域の 2 次性脳炎(脳症)の急性期病態は、発病年齢が大きく関与している可能性があり、抗 NMDA 型 GluR 抗体を主体とする T 細胞依存性の免疫介在性病態は幼児期以降に成立可能なのかもしれない。今後さらなる研究が必要である。

【文献】

- 1) 小杉雅史、黒田康夫、ウィルス脳炎、Clinical Neuroscience、23(7) : 777-780, 2005.
- 2) 高橋幸利、伊藤智城、白井大介、他、自己免疫が関わる脳炎・脳症、小児科、51(12): 1737-1748, 2010.
- 3) Takanashi J, Oba H, Barkovich AJ, et al., Diffusion MRI abnormalities after prolonged febrile seizures with encephalopathy. Neurology. 66(9): 1304-9, 2006.
- 4) 高橋幸利、久保田裕子、山崎悦子、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、48: 163-172, 2008.
- 5) 高橋幸利、最上友紀子、高山留美子、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、17(2): 245-255, 2009.
- 6) Dalmau J, Tu "z"u "n E, Wu H, et al., Paraneoplastic Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis Associated with Ovarian teratoma, Ann Neurol , 2007; 61: 25-36.
- 7) 森寿、グルタミン酸受容体チャンネルの構造と機能、生化学、2005; 77: 619-629.
- 8) Groc L, Heine M, Cousins SL, et al., NMDA receptor surface mobility depends on NR2A-2B subunits. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006; 103: 18769-18774.
- 9) 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、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。
- 10) 高橋幸利、池上真理子、向田壮一、小児疾患診療のための病態生理 2、てんかん、小児内科増刊号、41: 728-734, 2009.
- 11) Josep Dalmau, Eric Lancaster, Eugenia Martinez-Hernandez, et al., Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis, Lancet Neurol 10: 63-74, 2011.
- 12) Shiho Takano, Yukitoshi Takahashi, Hiroyuki Kishi, et al., Detection of autoantibody against extracellular epitopes of N-methyl-D-aspartate receptor

by cell-based assay, *Neurosci Res.* 71(3):
294-302 2011.

- 13) 高橋幸利、山崎悦子、最上友紀子、他、脳炎
と興奮毒性、細胞傷害性T細胞、
Neuroinfection, 16 (1) : 96-104, 2011.

自己免疫性てんかん

高橋幸利 (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/岐阜大学医学部小児病態学客員臨床医学系教授)
植田祐樹 (国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター)
保立麻美子 (国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター)
山口解冬 (国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター)

Point

- Rasmussen症候群、急性脳炎後てんかんなどの炎症を基盤とするてんかんのみならず、皮質形成異常や内側側頭葉てんかんなどの炎症とは関連の薄いてんかんにおいても、てんかん原性過程(発作原性過程)に免疫が関与している可能性が明らかになりつつある。
- これまでのてんかん治療は発作原性過程の電気生理学的プロセスをターゲットとした抗てんかん薬治療が主体であったが、免疫分子をターゲットとした新たな治療も加わることでより予後が改善されることが期待される。この戦略は、発作原性過程のみならず、てんかん原性過程をもターゲットとすることが可能で、脳障害後のてんかん発病予防も可能とするかもしれない。

● てんかんの病態

てんかんは多様な疾患群からなり、さまざまな原因で発病し、さまざまな発作症状を呈し、さまざまな予後をとる¹⁾。てんかん発病のメカニズムとしては、神経細胞・神経ネットワークの抑制系と興奮系のバランスの変化の結果として、興奮性が高まる共通性がある(図1)^{2,4)}。この過程をてんかん原性変化とよぶ。てんかん原性変化が起こり、ある集団としてのニューロンの興奮性が形成されるとてんかん発作が起こるようになるが、その後、再発性にてんかん発作が毎回起こる際に、てんかん焦点において何らかの一過性の興奮性の変化がイオンチャネルなどにより起こることが必要で、発作間欠期から発作時への変化をもたらすこの過程を発作原性変化とよぶ。

● てんかん原性過程における免疫の関与

最近、免疫学的研究手法のてんかん研究への新たな導入により、自己抗体などの液性免疫・サイトカインなどを含む細胞性免疫などが、てんかん原性変化に関係することが、基礎研究・臨床研究のなかで明らかになってきた(表1)。

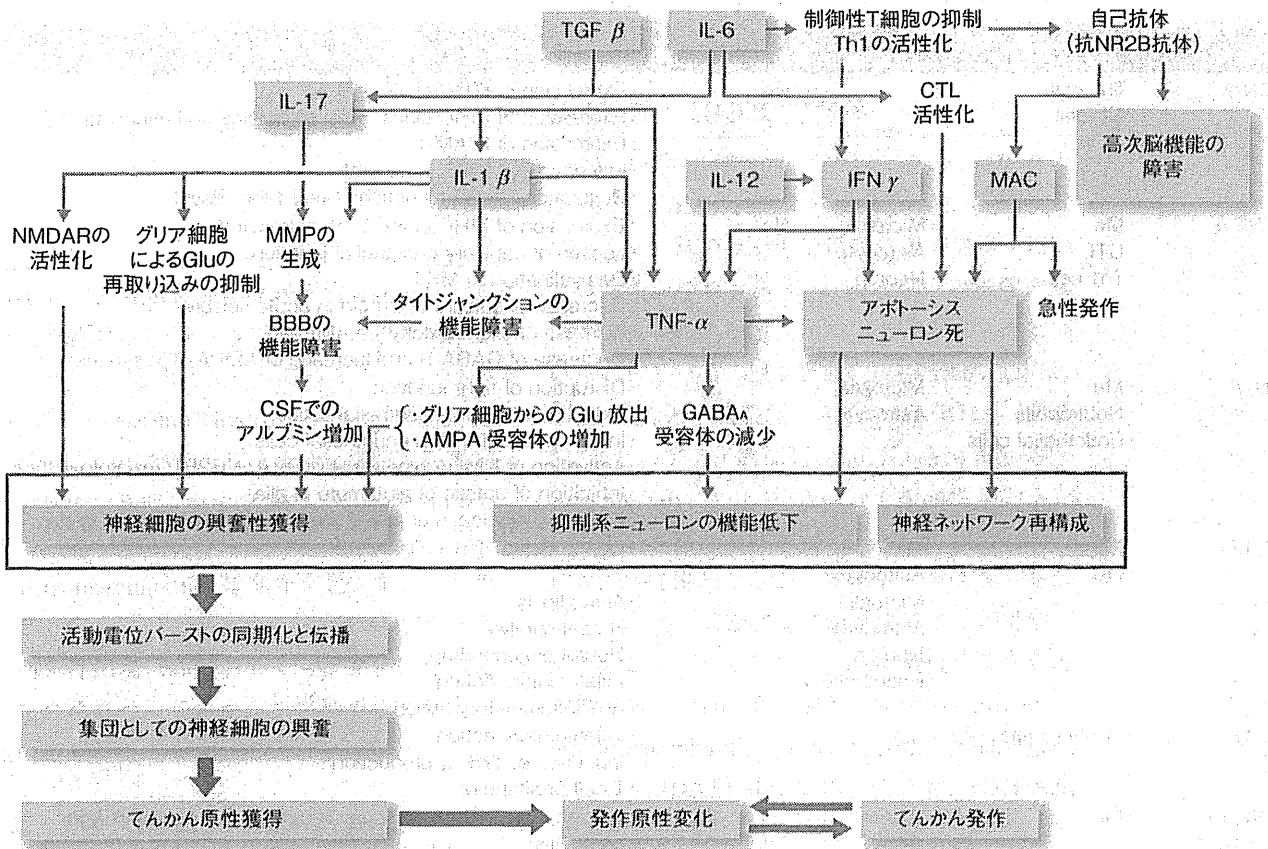


図1 てんかん原性過程に対する免疫関与仮説

NMDAR; N-methyl-D-aspartate-type glutamate receptor
 AMPAR; α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid-type glutamate receptor
 GABAAR; γ -aminobutyric acid type A receptors
 Glu; glutamate

MMP; matrix metalloproteinase
 BBB; blood brain barrier
 MAC; membrane attack complex
 MCP-1; monocyte chemoattractant protein-1
 CTL; cytotoxic T cell

IL-1 β

ピロカルピンなどの化学痙攣物質や電気刺激による実験てんかんモデルでの研究により、急性発作や重積発作後にIL-1 β 、IL-6、TNF- α などの炎症性サイトカインがミクログリアやアストロサイトから分泌され、その後アストロサイト由来のIL-1 β 上昇が持続し、てんかん原性獲得に寄与するという説がある⁵⁾。すなわち、血管近くのアストロサイトでIL-1 β 分泌が盛んなため、IL-1 β が密着結合(tight junction)の破壊、血管

内皮細胞でのNOやmatrix metalloproteinase (MMP)の産生を誘導し、血液脳関門の透過性亢進が起こり、中枢神経系でのアルブミンの濃度上昇、その結果神経興奮性の獲得に至るとする説である。さらに、IL-1 β はNMDA(N-methyl-D-aspartate)型グルタミン酸受容体(GluR)のNR2A・NR2Bを活性化してグルタミン酸による神経変性に関与すること⁶⁾、グリアのグルタミン酸取り込みを抑制し、TNF α 産生経路でグリアからのグルタミン酸放出を亢進させることで、

表1 免疫の中樞神経系病態における役割 (Sredni-Kenigsbuch D. Int J Neuroscience 2002; 112; 665-703より改変引用)

	Sources in CNS		Passage through BBB	Biological activity in CNS
	Immune cell*	CNS cell		
IFN- γ	• Th1 cell • NK cell • CTL	?	No	<ul style="list-style-type: none"> • Expression of MHC class I • Expression of MHC class II on astrocytes and microglia • Expression of ICAM-1 • Induction of TNF-α in microglia • Regulations of tight junctions (Very Slow, days)
TNF- α	• M ϕ • CTL • Th1 cell	• Microglia • Astrocyte • Neuron	No	<ul style="list-style-type: none"> • Expression of MHC class I on astrocytes • Loosen of capillary endothelial junctions • Demyelination in MS? • Decrease of seizure threshold in acute seizure • Increase of excitotoxicity via AMPA-R • Decrease of GABA-R and increase of AMPA-R in synapse
IL-1 β	• M ϕ • Neutrophils • Endothelial cells	• Microglia • Astrocyte		<ul style="list-style-type: none"> • Disruption of tight junction • Induction of NO in endothelial cells • Induction of MMP9 in endothelial cells • Activation of NMDA-type GluR (NR2A・NR2B) (excitotoxicity) • Inhibition of uptake of glutamate in glia • Induction of release of glutamate from glia with TNF α system
IL-12	• M ϕ • DC	• Microglia • Astrocyte		<ul style="list-style-type: none"> • Generation of Th1 cells
IL-6		• Microglia • Astrocyte • Neuron • Endothelium		<ul style="list-style-type: none"> • Astrogliosis • Neural surviva • Neural degeneration • Inflammatory action • Anti-inflammatory action
IL-17	• CD4+T cells			<ul style="list-style-type: none"> • Inflammatory action • Induction of TNF-α production • T cell-proliferation
MIP-1 α (CCL3)	• M ϕ			<ul style="list-style-type: none"> • activate human granulocytes (neutrophils, eosinophils and basophils) • induce the synthesis and release of other pro-inflammatory cytokines (IL-1, IL-6 and TNF-α) from fibroblasts and macrophages.
MIP-1 β (CCL4)	• M ϕ			<ul style="list-style-type: none"> • activate human granulocytes (neutrophils, eosinophils and basophils) • induce the synthesis and release of other pro-inflammatory cytokines (IL-1, IL-6 and TNF-α) from fibroblasts and macrophages.
RANTES (CCL5)	• NK cells • CD4+T cells • CD8+T cells			<ul style="list-style-type: none"> • CCL5 is chemotactic for T cells, eosinophils, and basophils, and plays an active role in recruiting leukocytes into inflammatory sites. • CCL5 also induces the proliferation and activation of certain natural-killer (NK) cells to form CHAK (CC-Chemokine-activated killer) cells.
VEGF				<ul style="list-style-type: none"> • VEGF's normal function is to create new blood vessels during embryonic development, new blood vessels after injury, muscle following exercise, and new vessels (collateral circulation) to bypass blocked vessels. • Induction of adhesion molecules from endothelial cells. • Chemotactics of macrophage
Ab to NR2B	• Plasma cells			<ul style="list-style-type: none"> • Internalization of NR
Ab to GluR3	• Plasma cells			<ul style="list-style-type: none"> • Activation of GluR3 leading to excitotoxicity • Complement-dependent cytotoxicity • Complement-independent cytotoxicity
Granzyme B	• Cytotoxic T cells			<ul style="list-style-type: none"> • Apoptosis

*immune cells infiltrated into CNS
 IFN- γ は病的状態でのみCNSで検出される
 MIP-1 α : macrophage inflammatory protein 1 α
 MIP-1 β : macrophage inflammatory protein 1 β

RANTES: regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted
 VEGF: Vascular endothelial growth factor
 Ab: antibody
 NR: NMDA-type glutamate receptor

グルタミン酸濃度をシナプス間隙で増加させ、最終的には神経興奮に導いていることが報告されている⁵⁾。このような作用により、IL-1 β は炎症を誘導し、てんかん原性獲得に寄与していると考えられている。

TNF α

TNF α は濃度依存性に痙攣閾値を制御し、ある範囲の濃度のTNF α は炎症による急性発作を起こしやすくすると考えられている^{7,9)}。またTNF- α は高濃度で α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid (AMPA)による神経細胞の興奮毒性死を高めたり¹⁰⁾、シナプスのAMPA型GluRを増加させGABAA受容体を減少させたりし¹¹⁾、TNF- α transgenic miceは発作を起こすことが報告されている¹²⁾。このような特性からTNF- α は急性期発作出現以降においても、徐々に神経興奮性を高めさせ、てんかん原性獲得に寄与する可能性がある。

CCL3 (MIP-1 α)

マクロファージや線維芽細胞からの炎症性サイトカインの分泌を促進し、炎症関連のてんかん病態に影響する可能性がある。われわれの検討では、脳炎後てんかん症例の髄液MIP-1 α と髄液CD4⁺T細胞の割合に関連があり、MIP-1 α は中枢神経系へのCD4⁺T細胞の遊走を促進して、炎症病態を増強している可能性がある。内側側頭葉てんかんの海馬硬化組織のグリア細胞のケモカイン(CCL3・CCL4)の発現が亢進していることも明らかとなっている¹³⁾。

抗GluR3抗体

RogersらはAMPA型GluRのうちのGluR3に対する自己抗体がRasmussen脳炎患者血清中に存在することを1991年に報告したが¹⁴⁾、抗GluR3抗体の細胞生物学的作用としてはGluR活性化・興奮毒性による神経細胞死^{15,16)}、補体依存性の

細胞障害¹⁷⁾、補体非依存性の神経細胞死が知られている¹⁸⁾。

抗GluR ϵ 2 (NR2B) 抗体

NMDA型GluRのサブユニットの一つであるGluR ϵ 2 (NR2B)に対する抗体で、抗NR2B抗体は、われわれのラット海馬スライス標本を用いた興奮性シナプス後電流(EPSC)への影響の検討では、明らかな電気生理学的作用を見出せていない¹⁹⁾。一方、SLE患者の抗ds-DNA抗体は、GluR ϵ 2などの細胞外ドメインのN末にある283-287番目のアミノ酸配列(Asp/Glu-Trp-Asp/Glu-Tyr-Ser/Gly)とds-DNAに分子相同性があるため、中枢神経系でNMDA型GluRと交叉反応し、抗NR2B抗体となるが、アポトーシスを起こし、行動や認知機能に影響することが動物実験で示されている²⁰⁻²²⁾。抗NR2B抗体を含む非ヘルペス性急性辺縁系脳炎(non-herpetic acute limbic encephalitis; NHALE)患者の髄液は細胞表面のNMDA型GluRを内在化させ、NMDA型GluR拮抗作用を示し、辺縁系症状などをきたすと考えられる^{23,24)}。抗NR2B抗体はNMDA型GluR内在化で興奮毒性によるアポトーシスを抑制し、脳炎予後を軽症化させている可能性がある。

granzyme B

細胞傷害性T細胞(cytotoxic T cells; CTL)は交差反応可能な神経分子ペプチドをHLA-class I上に提示する神経細胞などを認識し、granzyme Bなどを分泌して、アポトーシスを誘導する。CTLが持続性に活性化しgranzyme B分泌し続けると、自己ニューロンなどがアポトーシスに陥り、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membrane attack complex (MAC)などが形成されるとわれわれは考えている^{4,25-27)}。

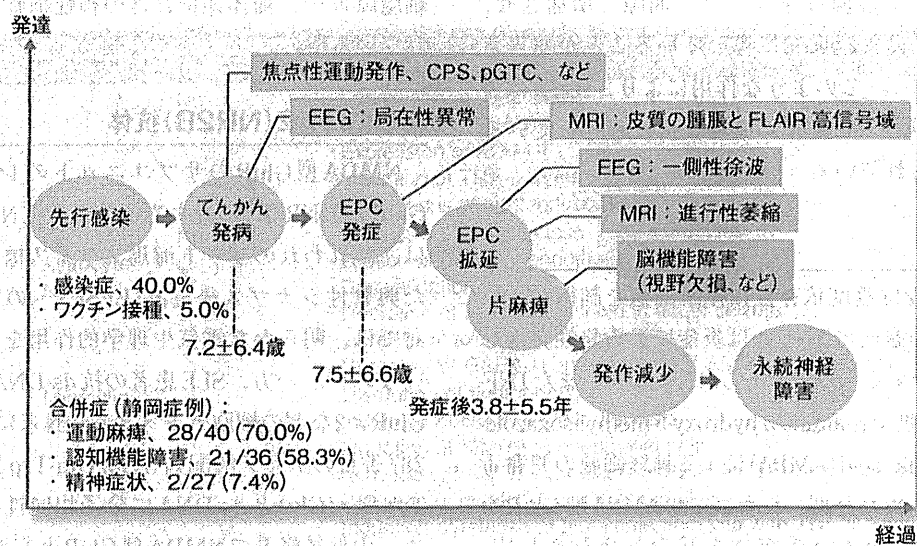


図2 Rasmussen 症候群の臨床経過

先行感染症などに続いててんかん発作で発病し、その後特徴的なてんかん発作であるEPCが半数に出現する。治療が適切でないと、月から年単位の速度で徐々に脳機能が退行し、一肢麻痺から片麻痺に進展、認知機能障害なども顕在化してくる。かなり進行すると発作は少なくなり、永続的な神経障害を残す。

補体・膜浸襲複合体

補体のうちのC5bからC9までの5つの蛋白が集めた膜浸襲複合体(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り、ラットではてんかん発作が誘発されることが報告されている^{28,29)}。

Rasmussen 症候群とその免疫病態

自己免疫がてんかん発病に関与することが最初に報告されたのがRasmussen 症候群である¹⁴⁾。神経症状のない健常者に何らかの先行感染症があった後に限局性に慢性炎症が脳に起こり、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2)^{30,31)}。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る³¹⁾。診断は、臨床症状、脳波所見、MRI所見に加えて、組織所見では活性化ミクログリアと反応性グリオシスを示すT細胞優位の脳炎症が重要である³²⁾。

自己抗体では、抗GluR3抗体、抗GluRε2(NR2B)抗体など多種類のものが並存している可能性が大きい⁴⁾。細胞性免疫では、髄液中のGranzyme B、IFNγ、IL-12などが初期に高値で、その後は低下する²⁵⁾。初期にはTh1細胞への分化が亢進し、Th1細胞、細胞傷害性T細胞(cytotoxic T cell; CTL)の役割が大きく、慢性期では髄液アルブミン濃度上昇が示唆するように血液脳関門の透過性が亢進し、アストロサイトの興奮性増加、カルシウム波の形成、K⁺イオン緩衝の障害などにより、興奮性が高くなる可能性が考え

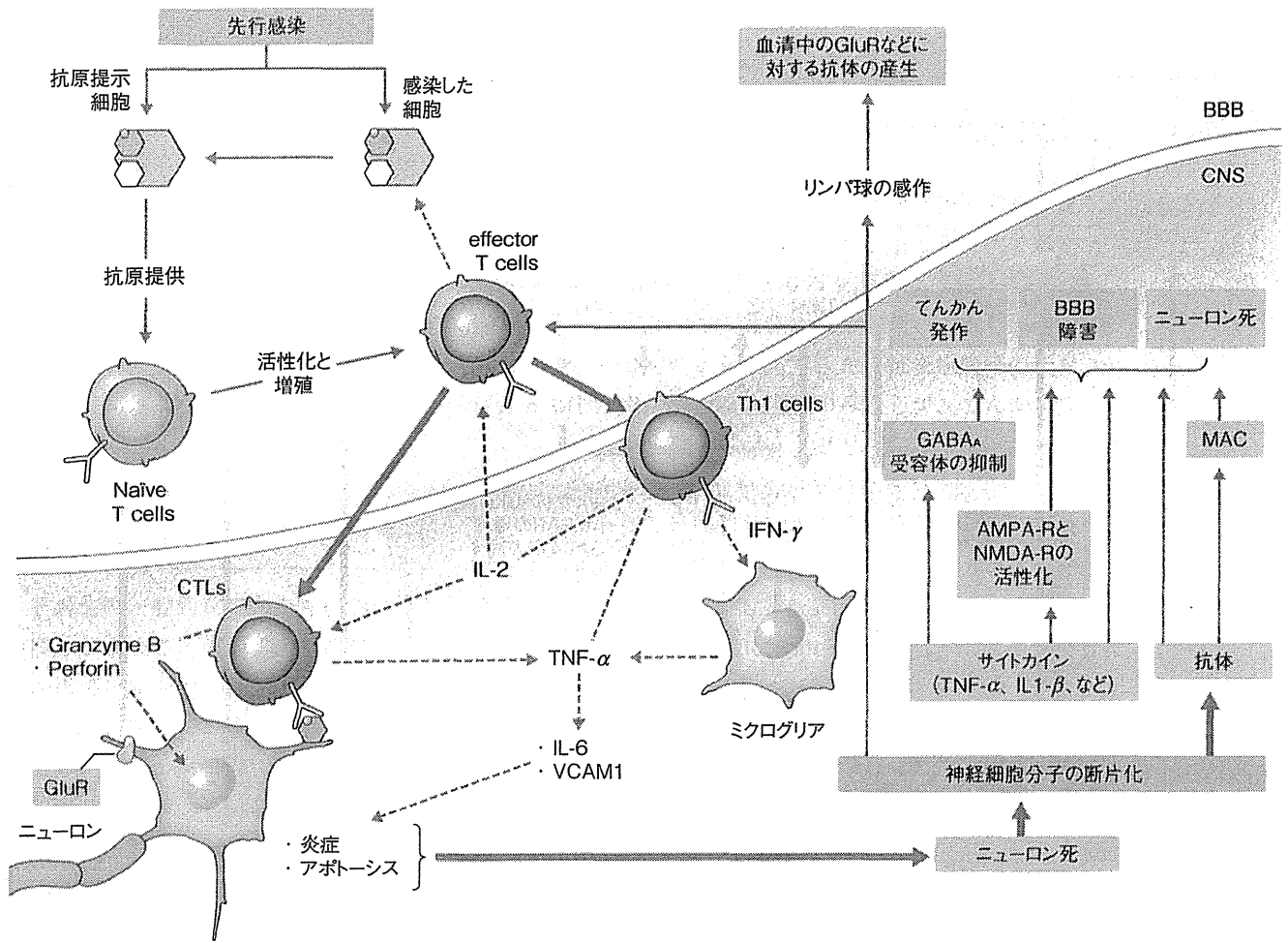


図3 Rasmussen 症候群の免疫病態仮説

末梢で感染などにより活性化されたeffector T細胞(CD8⁺T細胞・CD4⁺T細胞)が、血液脳関門を通過しCNSに入り、HLA class I /class II・T細胞レセプター依存性に神経細胞などにアポトーシス・サイトカインによる傷害を起こす。その結果、断片化したGluR分子などに対してCNS内で抗神経抗体が作られ、その抗体も何らかの役割を病態に果たしているものと推定している。

NMDA-R; N-methyl-D-aspartate-type glutamate receptor
 AMPA-R; α-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid-type glutamate receptor
 CTL; cytotoxic T cell
 MAC; membrane attack complex

られる。

われわれは、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、血液脳関門を越えて中枢神経系に進入し、CTLは交差反応可能な神経分子を発現した神経細胞などにgranzyme Bなどを分泌して、アポトーシスを誘導する。その結果、神経分子の断片化が起こり、中枢神経系で種々の自己抗体産生やサイトカ

イン分泌が起こり、さらには補体のうちのC5bからC9までの5つの蛋白が集めたMACが形成され、中枢神経系病変が複雑に進行すると考えられている(図3)。

Rasmussen 症候群では、定期的なステロイドパルス治療、タクロリムス治療などの免疫修飾治療が有効である³³⁾。

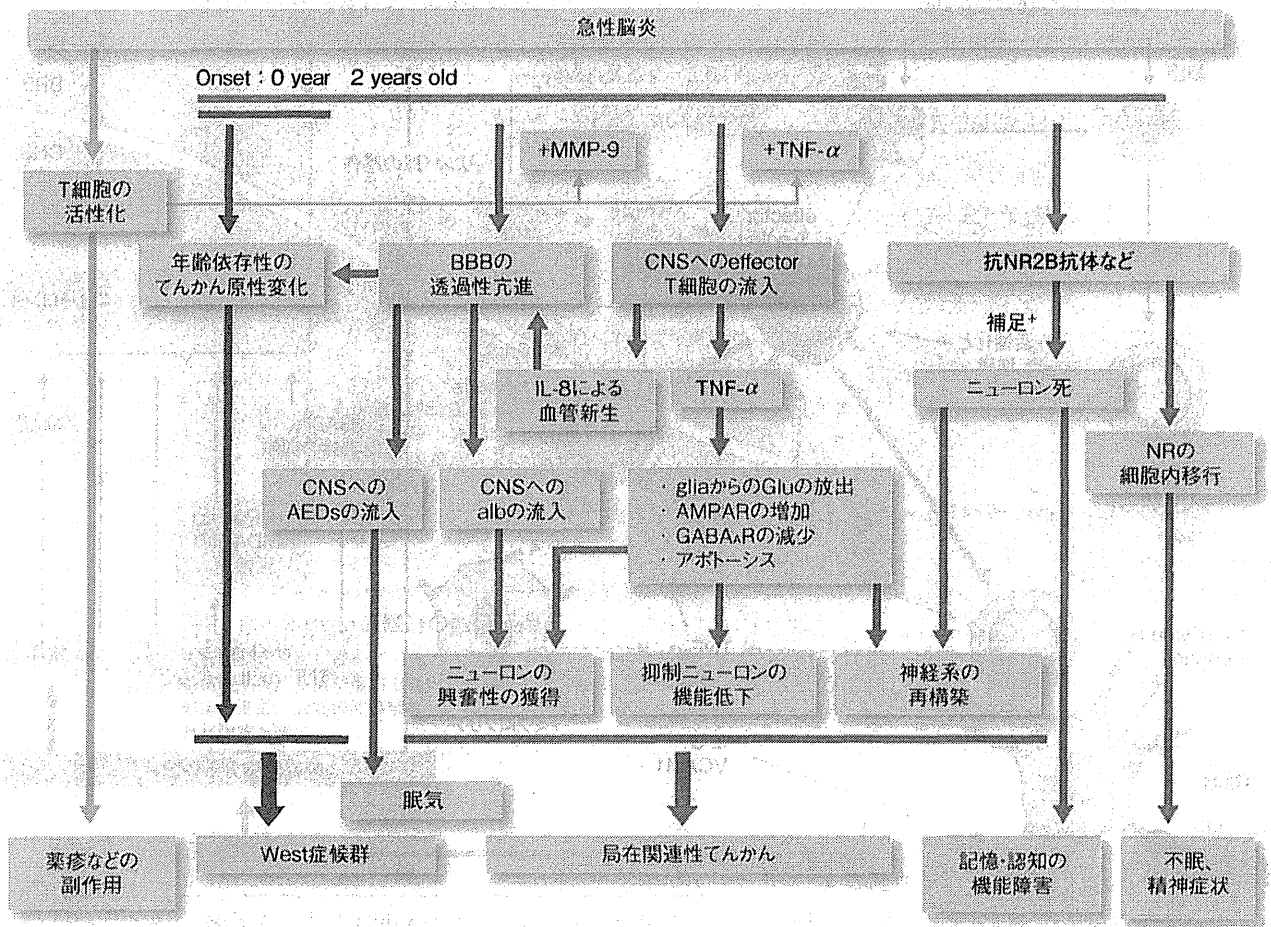


図4 急性脳炎・脳症後てんかんの免疫病態仮説

NR: N-methyl-D-aspartate-type glutamate receptor
MMP-9: matrix metalloproteinase-9

● 脳炎・脳症後てんかんとその免疫病態

急性脳炎・脳症は年間3,100人程度発病していると思われ、半数以上に後遺症が残り、後遺症に対する治療・後遺症進行防止法の確立は重要な課題である。われわれは199症例の急性脳炎脳症症例の後遺症を調査し、知的・運動障害は発病年齢が若いほど強く、てんかん発作・知的障害は慢性期に進行する経過を示すことを明らか

にした³⁴⁾。次に、慢性期の抗NR2B抗体の有無と予後(ADL、てんかん発作、精神症状、知的障害、記憶障害、運動障害)との関係を、小児・成人の91症例で検討したところ、てんかん発作頻度・記憶障害の程度は抗NR2B抗体陽性例で有意に重度であった。また、脳炎脳症後てんかんではmatrix metalloproteinase-9(MMP-9)が高値で、血液脳関門が障害されていることを報告した。脳炎脳症後てんかんでは、通常のとてんかん病態以外に抗NR2B抗体やサイトカインや血液脳関門因子などが関与していると、われわれは

推定している(図4)。

109例の脳炎後難治局在関連性てんかん症例で、抗てんかん薬の有効性を後方視的に検討したところ、脳炎脳症後てんかんは免疫病態も関与するためか、他の原因の局在関連性てんかんに比べて投与量当たりの発作減少率が低く、難治であった³⁵⁾。また、薬疹、眠気などの副作用が出やすく^{36,37)}、中止率が60%と高かった。短期発作抑制効果ではCBZ、CLB、Br、VPAが優れるが、長期効果ではCBZ、VPA、PHTが優れていた。

●おわりに

その他の一般的なてんかんにおいても、免疫の関与が示唆されている。内側側頭葉てんかんの海馬硬化組織の錐体ニューロンに、神経細胞死、発作に関与している可能性のあるMACが沈着していることが報告されている³⁸⁾。海馬硬化部分でのサイトカイン解析では、IL-1 β とその受容体系が活性化されていることが明らかとなっ

ている⁵⁾。

外傷性てんかんでは、外傷後2~82時間で、補体の活性化とMACの沈着が病変周囲で見出されている³⁹⁾。

これまでのてんかん治療は発作原性過程の電気生理学的プロセスをターゲットとした抗てんかん薬治療が主体であったが、免疫分子をターゲットとした抗炎症戦略の新たな治療が展開される可能性が芽生えてきた。抗炎症戦略の新たな治療は発作原性過程のみならず、てんかん原性過程をもターゲットとしており、脳障害後のてんかん発病予防も可能となるかもしれない。

われわれは脳炎後てんかん症例を主体とした局在関連性てんかん50例でプラニルカストの発作抑制効果を検討し、seizure-free rate(SFR)が13.6%、responder rate(RR)が47.7%と有効であった⁴⁰⁾。プラニルカストはMMP-9の分泌抑制、血管内皮などで血液脳関門を保護する機序などで、脳内のサイトカインなどの炎症駆動免疫を抑制し、抗てんかん作用を示していると推測している。

文献

- 1) 高橋幸利. てんかんの捉え方. 藤原建樹, 監. 高橋幸利, 編. 小児てんかん診療マニュアル 改訂第2版増補版. 東京: 診断と治療社; 2012. p 2-8.
- 2) 高橋幸利. てんかん発病のメカニズム. 藤原建樹, 監. 高橋幸利, 編. 小児てんかん診療マニュアル 改訂第2版増補版. 東京: 診断と治療社; 2012. p 9-16.
- 3) 高橋幸利, 植田佑樹, 保立麻美子. 病因. 辻 貞敏, 編. 新しい診断と治療のABC 74/神経5 てんかん. 東京: 最新医学社; 2012. p 60-71.
- 4) 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(10): 1069-75.
- 5) Vezzani A, Ravizza T, Balosso S, et al. Glia as a source of cytokines: Implications for neuronal excitability and survival. *Epilepsia* 2008; 49(Suppl. 2): 24-32.
- 6) Vezzani A, Granata T. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. *Epilepsia* 2005; 46(11); 1724-43.
- 7) Vezzani A, Granata T. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. *Epilepsia* 2005; 46(11): 1724-43.
- 8) Yuhas Y, Shulman L, Weizman A, et al. Involvement of tumor necrosis factor alpha and interleukin-1beta in enhancement of pentylentetrazole-induced seizures caused by *Shigella dysenteriae*. *Infect Immun* 1999; 67(3): 1455-60.
- 9) Yuhas Y, Weizman A, Ashkenazi S. Bidirectional concentration-dependent effects of tumor necrosis factor alpha in *Shigella dysenteriae*-related seizures. *Infect Immun* 2003; 71(4): 2288-91.
- 10) Bernardino L, Xapelli S, Silva AP, et al. Modulator effects of interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha on AMPA-induced excitotoxicity in mouse organotypic hippocampal slice cultures. *J Neurosci* 2005; 25(29): 6734-44.
- 11) Stellwagen D, Beattie EC, Seo JY, et al. Differential regulation of AMPA receptor and GABA receptor

- trafficking by tumor necrosis factor- α . *J Neurosci* 2005; 25(12): 3219-28.
- 12) Probert L, Akassoglou K, Pasparakis M, et al. Spontaneous inflammatory demyelinating disease in transgenic mice showing central nervous system-specific expression of tumor necrosis factor α . *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92(24): 11294-8.
 - 13) van Gassen KL, de Wit M, Koerkamp MJ, et al. Possible role of the innate immunity in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2008; 49: 1055-65.
 - 14) Rogers SW, Andrews PI, Gahring LC, et al. Autoantibodies to Glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. *Science* 1994; 265: 648-51.
 - 15) Roubertie A, Boukhaddaoui H, Sieso V, et al. Antigliar Cell Autoantibodies and Childhood Epilepsy: a Case Report. *Epilepsia* 2005; 46(8): 1308-12.
 - 16) Twyman RE, Gahring LC, Spiess J, et al. Glutamate receptor antibodies activate a subset of receptors and reveal an agonist binding site. *Neuron* 1995; 14: 755-62.
 - 17) He XP, Patel M, Whitney KD, et al. Glutamate receptor GluR3 antibodies and death of cortical cells. *Neuron* 1998; 20: 153-63.
 - 18) Levite M, Hermelin A. Autoimmunity to the glutamate receptor in mice-A model for Rasmussen's encephalitis? *J Autoimmun* 1999; 13: 73-82.
 - 19) 高橋幸利, 高木佐知子, 西村成子, ほか. Eグルタミン酸受容体と神経疾患、4. てんかんと抗NMDA受容体抗体. *Clin Neurosci*, 2006; 24(2): 219-21.
 - 20) 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(11): 1189-93.
 - 21) Kowal C, DeGiorgio LA, Lee JY, et al. Human lupus autoantibodies against NMDA receptors mediate cognitive impairment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(52): 19854-9.
 - 22) Huerta PT, Kowal C, DeGiorgio LA, et al. Immunity and behavior: antibodies alter emotion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(3): 678-83.
 - 23) Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, et al. Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurosci* 2010; 30(17): 5866-75.
 - 24) Takano S, Takahashi Y, Kishi H, et al. Detection of autoantibody against extracellular epitopes of N-methyl-D-aspartate receptor by cell-based assay. *Neurosci Res* 2011; 71(3): 294-302.
 - 25) Takahashi Y, Mine J, Kubota Y, et al. A substantial number Rasmussen syndrome patients have increased IgG, CD4⁺ T cells, TNF α , Granzyme B in CSF. *Epilepsia* 2009; 50: 1419-31.
 - 26) Takahashi Y. Infections as causative factors of epilepsy. *Future Neurology* 2006; 1: 291-302.
 - 27) Takahashi Y, Matsuda K, Kubota 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(2-4): 381-7.
 - 28) Xiong, ZO, McNamara JO. Fleeting activation of ionotropic glutamate receptors sensitizes cortical neurons to complement attack. *Neuron* 2002; 36: 363-74.
 - 29) 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.
 - 30) Rasmussen T, Olszewski J, Lloyd-Smith D. Focal seizures due to chronic encephalitis. *Neurology* 1958; 8: 435-4.
 - 31) 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. *臨神経* 2008; 48: 163-72.
 - 32) Bien CG, Granata T, Antozzi C, et al. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: a European consensus statement. *Brain* 2005; 128: 454-71.
 - 33) Takahashi Y, Yamasaki E, Mine J, et al. Immunomodulatory therapy versus surgery for Rasmussen syndrome in early childhood. *Brain Dev*. in press.
 - 34) 高橋幸利, 山崎悦子, 長尾雅悦, ほか. 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* 2009; 14: 106-12.
 - 35) 高橋幸利, 山崎悦子, 長尾雅悦, ほか. 脳炎・脳症後てんかんの薬物治療. *Epilepsy* 2012; 6 suppl: 102-4.
 - 36) Mogami Y, Takahashi Y, Takayama R, et al. Cutaneous adverse drug reaction in patients with epilepsy after acute encephalitis. *Brain Dev* 2012; 34: 496-503.
 - 37) 最上友紀子, 高橋幸利, 福山智広, ほか. 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)、印刷中.
 - 38) Tooyama I, Yasuhara O, Kubota Y, et al. Immunohistochemical demonstration of membrane attack complex in the hippocampus with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38(suppl. 6): 58.
 - 39) Bellander BM, Singhrao SK, Ohlsson M, et al. Complement activation in the human brain after traumatic head injury. *J Neurotrauma* 2001; 18: 1295-311.
 - 40) Takahashi Y, Imai K, Ikeda H, et al. Open study of pranlukast add-on therapy in intractable partial epilepsy. *Brain Dev*(in press).

地震後急性発症し、精神病性障害と考えられた
抗 NMDA 受容体脳炎の12歳女児例

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 俣 健 一** 高 橋 幸 利***

地震後急性発症し、精神病性障害と考えられた 抗 NMDA 受容体脳炎の12歳女児例

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 俣 健 一** 高 橋 幸 利***

要旨：急性脳炎はその半数が原因不明であるが、近年腫瘍関連性の脳炎・脳症の報告が増加している。今回、我々は地震後に統合失調症様の症状で発症した抗 NMDA 受容体脳炎の12歳女児例を経験した。抗 NMDA 受容体脳炎の多くは、卵巣奇形腫などの腫瘍に関連して何らかの感染症後に発症するが、本症例は地震がきっかけとなった。精神的ストレスの本症発症への関与を考察した。

Key Words：抗 NMDA 受容体脳炎，卵巣腫瘍，症候性精神病，精神的ストレス

はじめに

急性発症をする精神病様症状は、統合失調症など精神疾患以外にも、脳炎・脳症などの身体的疾患でもしばしば見られる。急性脳炎・脳症の側から見ると、その多くは意識障害やけいれんなどで発症することが多いが、いわゆる大脳辺縁系を中心とする脳炎・脳症は意識レベルの低下やけいれんではなく意識の変容や精神症状が先行することが多い。辺縁系脳炎で有名なものはヘルペス脳炎であるが、最近腫瘍、特に卵巣の奇形腫に関連しておこる脳炎・脳症が知られてきている¹⁾²⁾³⁾⁴⁾。

今回、我々は、地震という精神的な急性ストレスを受けた後に統合失調症様の精神症状で発症し、回復期に卵巣に奇形腫が発見され抗 NMDA 受容

体抗体を測定し、抗 NMDA 受容体脳炎 (N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis と診断した12歳女児例を経験したので、報告する。

症 例

12歳 (中学校1年生) 女児

主 訴：異常行動 (発症時)

家族歴：母方に精神疾患で通院中の親戚2名あり。

既往歴：小学校6年生の5月から、特に誘因なく不登校になっていた。「なんとなく周囲が変わった感じ」がして給食もいやになり、年間60日間学校を休んだ。

現病歴 (図1)：中学1年生の6月○日におこった比較的大きな地震の後まもなくから、突然怒ったり、泣いたり情動が不安定になり、夜眠らずに独語を発し、食事もとらなくなった (地震の日を「○」日として、その後の経過には「○+数字」日で標記する)。意味不明な歌や言語を発するようになり、入浴後に裸で外へ飛び出したり学校で

* 市立秋田総合病院小児科

** 市立秋田総合病院精神科

*** 国立静岡てんかん・神経医療センター臨床研究部小児科

火災報知機を鳴らすなどの異常な行動が増えてきたため、○+5日、家族に連れられ精神科病院を受診し入院となった。入院後、統合失調症の診断で抗精神薬が開始され、○+12日ころには、まったく飲食せず無言・無動になり流涎が多くなり、

抗精神薬の変更が行われた。○+20日より、38～39℃台の発熱あり、抗精神薬中止となった。○+24日、総合病院小児科へ転院し、髄液検査や頭部MRI検査などを受けたが特に異常所見なく（表1）、悪性症候群の疑いで元の精神科病院へ再度

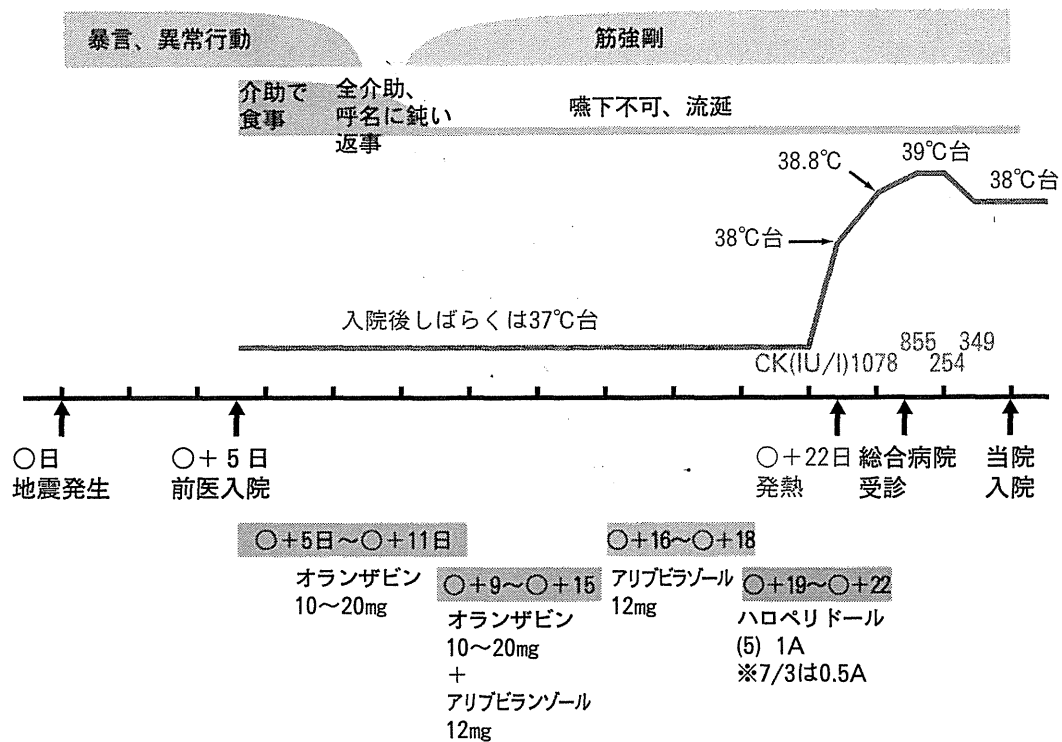


図1 当院入院までの経過

表1 前医での検査結果

血液、生化学：○+24日		髄液検査：○+24日	
WBC	9,730 / μ l	髄液細胞数	7 / μ l
Hb	13.3 g/dl	髄液糖	68mg/dl
Plt	23.8×10^4 / μ l	髄液蛋白	30mg/dl
CRP	2.9 mg/dl		
CK	565 IU/l		
INR	1.19		
Fbg	679 mg/dl		
FDP	$10 > \mu$ g/ml		
ATIII	121 %		
NH3	54 μ g/dl		
Glu	153 mg/dl		
尿検査：		頭部MRI：○+25日	
尿蛋白	(±)	特に異常所見なし	
尿潜血	(±)		
尿糖	(-)		
尿WBC	(3+)		
沈渣	細菌無数		

転院となった。しかし、脳波結果から症候性精神病が疑われ、○+27日当科へ紹介入院となった。

現 症：身長149.4cm，体重62.0kg，呼吸24/分，脈拍128/分，SpO₂ 96%，体温38.0℃，胸腹部に異常所見なく皮膚に発疹なし。神経学的には，意識レベルはJCSで30，自発運動なし。開閉眼あるも痛み刺激に反応せず睫毛反射もなし。流涎あり。四肢は筋強剛の状態，腱反射の亢進はなし。その他，心拍や酸素飽和度が低下することが1日に4回程度あった。

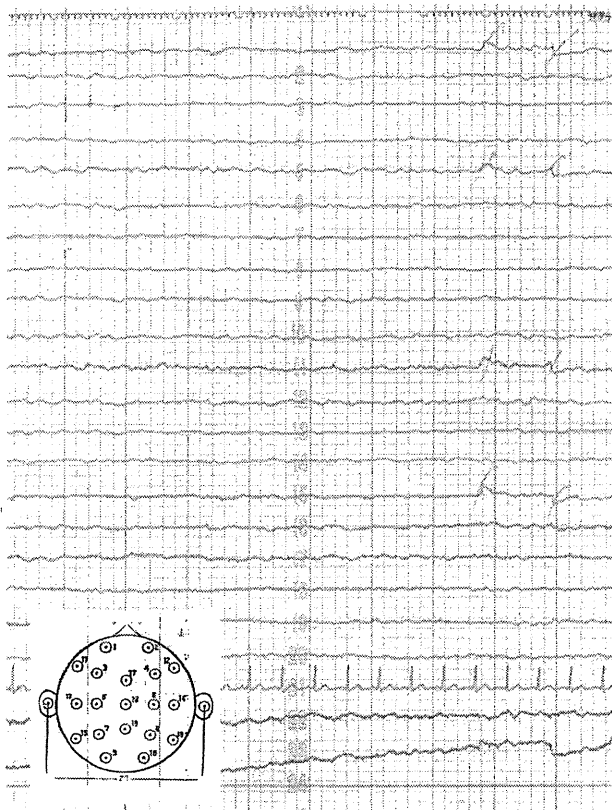
当科入院時検査結果（表2）：白血球数がやや上昇していること，血液生化学でCKがやや高めであること，NaとClがやや低い以外，一般検査で特記すべき異常所見はなかった。抗核抗体や血清のウイルス検査でも異常所見はなかった。

脳波検査（図2）：当科入院時（○+27日）の脳波であるが，全体に低電位で活動性が乏しく，活動の中心がδ波であった。

入院後経過（図3）：入院後，ヘルペス脳炎が否定できないためアシクロビルを使用した。入院翌日，呼びかけで眼球を動かすようになったため，ステロイド等の使用はおこなわなかった。脈拍や酸素飽和度の低下も徐々にみられなくなった。ゆっくりではあるが自発活動が増えて，○+45日ころには自力での歩行も可能になった。回復期には興奮してあばれたり性的な本を好んだりする時期もあったがこれも徐々に改善し，○+129日退院となった。その後，精神症状は再燃することはないものの不登校の状態が続いたが，現在は高校へ進学し通学している。

表2 当科入院時検査結果（○+27日）

血液一般：		生化学：	
WBC	14,400 / μ l	AST	31 U/l
STAB	0.0 %	ALT	33 U/l
SEG	86.0 %	LDH	266 U/l
EOS	0.1 %	γ GTP	98 U/l
BAS	0.0 %	CK	576 IU/l
MON	3.0 %	BB	1 %
LYMP	10.0 %	MB	2 %
RBC	449 \times 10 ⁴ / μ l	MM	97 %
Hb	13.3 g/dl	T-bil	0.7 mg/dl
Plt	19.2 \times 10 ⁴ / μ l	T-chol	108 mg/dl
血沈(2h)：	90(104) mm/hr	BUN	7.5 mg/dl
		UA	3.1 mg/dl
尿一般：		Cre	0.37 mg/dl
尿蛋白	(\pm)	Na	131 mEq/l
尿潜血	(\pm)	K	4.6 mEq/l
尿糖	(-)	Cl	96 mEq/l
沈渣	細菌(1+)	Ca	9.0 mg/dl
ミオグロビン	13ng/ml	P	3.7 mg/dl
		CRP	0.92 mg/dl
血清：		Glu	118 mg/dl
単純ヘルペスウイルス		TP	7.2 g/dl
IgG (EIA)	+	Alb	3.5 g/dl
IgM (EIA)	-	IgG	1408 mg/dl
麻疹ウイルス		IgA	298 mg/dl
IgG (EIA)	+	IgM	136 mg/dl
IgM (EIA)	-	C ₃	149 mg/dl
RPR	-	C ₄	41 mg/dl
TPHA	-	CH ₅₀	62.5 U/ml
HBs 抗原	-	NH ₃	26 μ g/dl
HCV 抗体	-	抗核抗体	40 > 倍



覚醒時脳波：全体的に低電位で活動性にとぼしい。基礎はδ波。

図2 入院時脳波 (○+27日)

脳波の経過であるが、徐々に活動性が改善し、○+108日の脳波では基礎波はα波となった。脳血流シンチグラム (図4) であるが、初めて検査をした時期が遅かったが○+72日の検査でも大脳基底核、両側前頭葉、側頭葉に血流低下がみとめられ、○+116日ではその所見は消失していた。

辺縁系脳炎には、腫瘍と関連するものがあるため、各部位の腫瘍の検索をおこなった。入院後まもなくの時期には卵巣に異常所見みられなかったが、○+48日目の腹部超音波検査で左卵巣に嚢腫状の所見をみとめ、その後徐々に増大し、約9ヶ月後には92mm×45mm大になった (図5)。この頃に異常な神経所見はなくなっていたが、婦人科的に手術適応があるということで摘出術をおこなった。病理所見は成熟嚢胞性奇形腫であった。内容に表皮、脂腺、hair follicle、脂肪組織、アポクリン腺、軟骨、骨、中枢神経組織、脈絡叢を含んでいた。血清中のIgM抗GluRδ2抗体 (イムノプロット)、ELISAによる抗GluRε2-NT2抗体、抗GluRε2-M3-4抗体、抗GluRε2-CT抗体が陽性で、cell-based assayによる抗NMDAR抗体

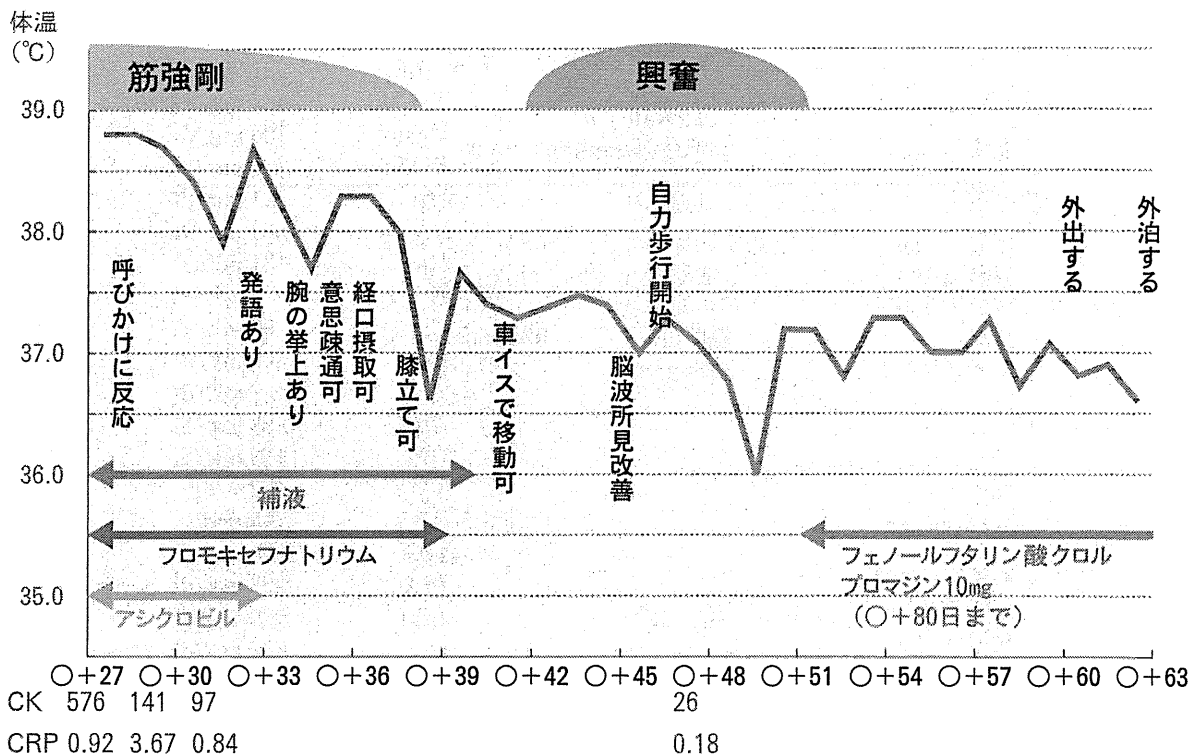
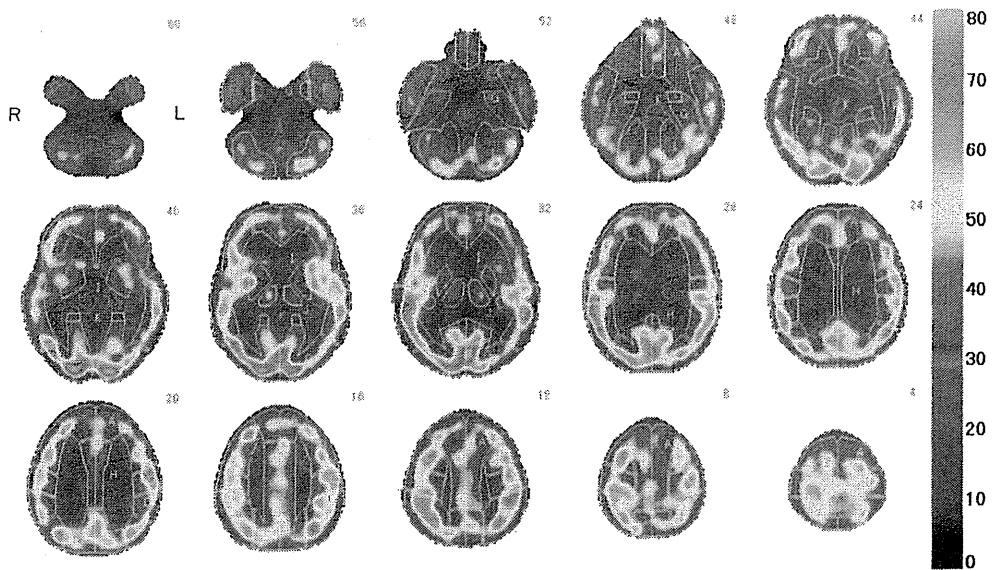
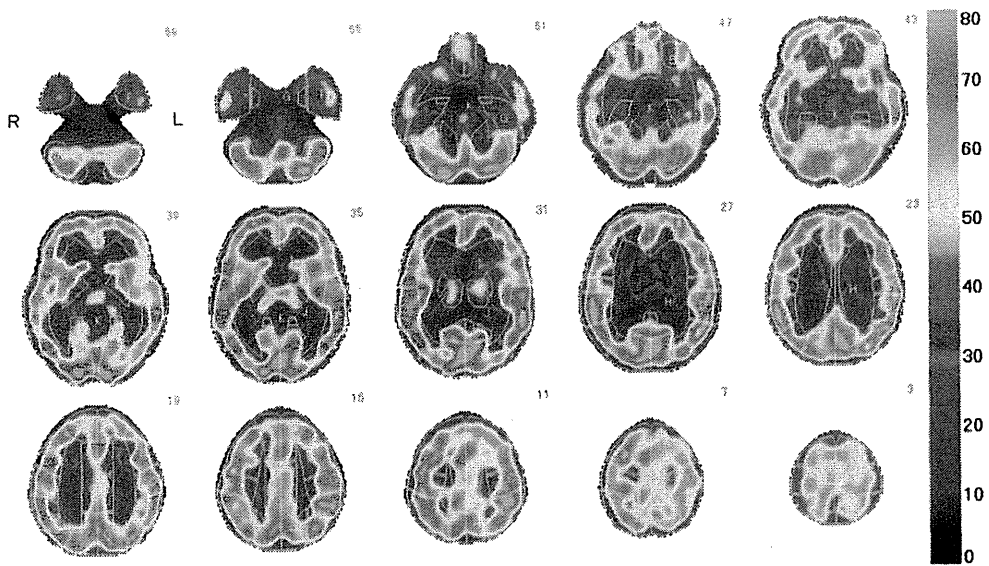


図3 入院後の経過



○+72日：大脳基底核，両側前頭葉，側頭葉の血流低下あり



○+116日：大脳半球の血流は豊富で，目立った血流低下は指摘できない

図4 脳血流シンチグラムの経過

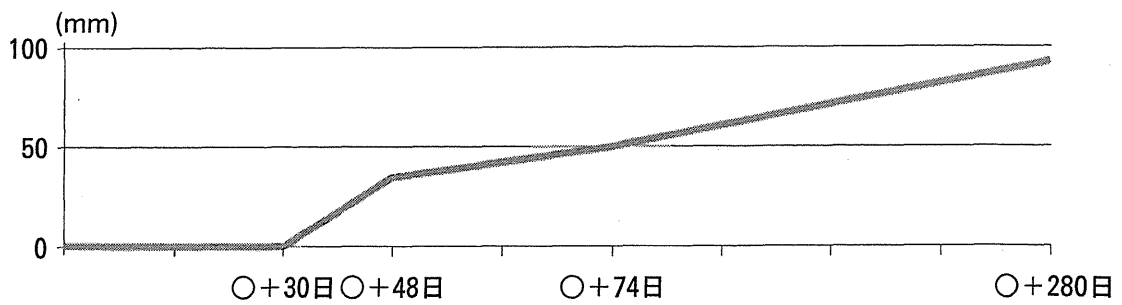


図5 左卵巢腫瘍の大きさの変化（腹部超音波検査上）

表3 グルタミン酸受容体抗体

1. 全長 GluR 蛋白に対する血清自己抗体

	IgG ϵ_2	IgM ϵ_2	IgG δ_2	IgM δ_2	NT2	M3-4	CT1	NR1-NT	NR1-CT
○+9ヶ月17日	-	-	-	+	0.893	1.207	0.946	0.955	0.974
○+9ヶ月24日	-	-	-	+					

IgG ϵ_2 , IgM ϵ_2 , IgG δ_2 , IgM δ_2 : Immunoblot 法 (- : 陰性, + : 陽性)

NT2 : ELISA 法による GluR ϵ_2 -N 末抗体の OD 値

M3-4 : ELISA 法による GluR ϵ_2 -M3-4 細胞表面抗体の OD 値

CT1 : ELISA 法による GluR ϵ_2 -C 末抗体の OD 値

NR1-NT : ELISA 法による GluR ζ 1-N 末抗体の OD 値

NR1-CT : ELISA 法による GluR ζ 1-C 末抗体の OD 値

2. 抗 NMDAR 複合抗体

○+9ヶ月17日	++
----------	----

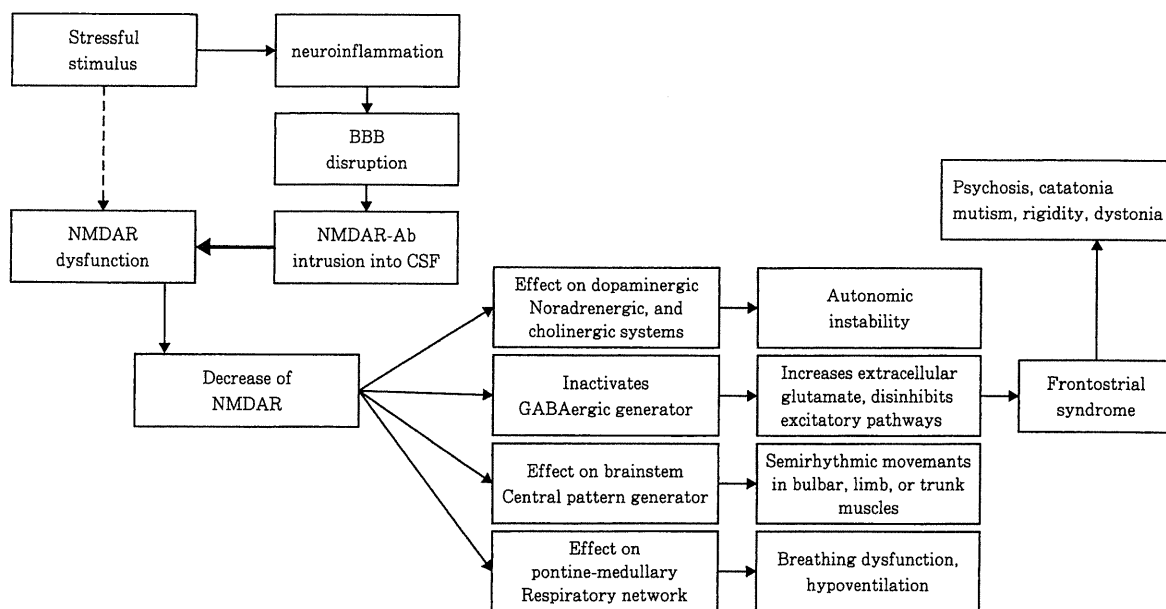
も陽性であった(表3)。なお、髄液は残っておらず、検査できなかった。

考 察

抗 NMDA 受容体脳炎は、2007年 Dalmau らによって提唱された卵巣奇形腫関連傍腫瘍性脳炎であり、グルタミン酸受容体の1つである NMDA 受容体の NR₁/NR₂ ヘテロマーに対する特異抗体、抗 NMDA 受容体抗体を介して生じる自己免疫性辺縁系脳炎である²³⁾⁴⁾。近年、婦人科、精神科、内科から症例報告が増えてきており⁵⁾、小児科からの報告も散見されるようになってきた⁶⁾。2008年10月の Lancet Neurol に掲載された100例の検討では、発症年齢は5歳から76歳、中央値で23歳であった⁷⁾。またこの100例の中に9名の男性例も含まれ、2011年 Dalmau らの Lancet Neurol の総説では、419例中約20%が男性であるという結果であった⁸⁾。その400例の検討では、約半数に腫瘍とくに卵巣奇形腫の合併があるが、まれに他の腫瘍があるものやまったく腫瘍の合併のない例も存在している⁹⁾。多くは、感染を契機に発症しているが、ワクチン接種後の例もあった。感染を契機に抗 NMDA 受容体抗体が中枢神経系に進入し、共通抗原を有する海馬や前脳の神経細胞の NMDA 受容体に結合し、受容体機能を障害しているのではないか、と考えられている。

本例の場合、地震が発症のきっかけになったかどうかは興味のあるところである。精神的ストレスはグルココルチコイドやグルタミン酸放出により神経炎症をおこし、脳血液関門 (BBB) を破壊する、ということが報告されている⁹⁾¹⁰⁾。そのため、BBB の破壊により抗 NMDA 受容体抗体が中枢神経系に流入するということは十分に考えられる。さらに、精神的ストレスはもともとの NMDA 受容体機能も障害し¹¹⁾、これがうつなどの状態を引き起こすのではないか、という仮説もある。この例では、地震の前から潜在していた卵巣の奇形腫から抗 NMDA 受容体抗体が、血液中に存在していたが、地震という精神的ストレスから生じた神経系の炎症により BBB が破壊され、抗 NMDA 受容体抗体が中枢神経系に流入して発症したという可能性が考えられる。さらに、精神的ストレスによりすでに NMDA 受容体が機能障害をおこしており、抗体流入によりその障害が増強し、ストレスを受けた後まもなくから激しい症状を呈したのではないか、ということも考えられる(図6)。今後、この経過を検証するためには、感染後の抗 NMDA 受容体脳炎と精神的ストレス後の同脳炎の発症時期の検討や、発症後まもなくの血清や髄液での抗体検査などが必要と思われた。

また、本例では、卵巣腫瘍は神経所見の回復期になって発見されたが、剖検で腫瘍が発見される例や、腫瘍を摘出しないと症状が軽快しない例な



(文献 4, 8, 9 を参考に作成)

図 6 この症例より考えられた精神的ストレスからの NMDAR 脳症の発症モデル

どもあり、原因不明の脳炎では抗 NMDA 受容体抗体測定とともに、腫瘍の検索が大事であると考えられた。疑って診断ができれば、治療法のアルゴリズムが提唱されている⁸⁾。

ま と め

地震の直後から、精神病様症状で発症した抗 NMDA 受容体脳炎の12歳女児例を報告した。経過の途中で卵巣の奇形腫が発見されたため、摘出術をおこなった。精神的ストレスも神経炎症をおこし、血液脳関門が破壊され抗 NMDA 受容体抗体が中枢神経系に進入する可能性が示唆された。

文 献

1) Vitaliani, R., Mason, W., Ances, B. et al.: Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann. Neurol.* 58:594-604, 2005
 2) Dalmau, J., Tüzün, E., Wu, H. Y. et al.: Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate

receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann. Neurol.* 61:25-36, 2007

3) 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. *臨床神経学.* 48:926-929, 2008
 4) 飯塚高浩, 坂井文彦: 抗 NMDA 受容体脳炎—臨床徴候とその病態生理. *Brain and Nerve.* 60:1047-1060, 2008
 5) 伊藤康男, 阿部達哉, 富岳亮, ほか: 妊娠中に発症し, 抗 NMDA 受容体抗体が陽性であった非ヘルペス辺縁系脳炎の 1 例. *臨床神経学.* 50:103-107, 2009
 6) Goldberg, E. M., Taub, K. S., Kessler, S. K. et al.: Anti-NMDA Receptor Encephalitis presenting with focal nonconvulsive status epilepticus in a child. *Neuropediatrics.* 42:188-190, 2011
 7) Dalmau, J., Gleichman, A. J., Hughes, E. G. et al.: Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol.* 7:1091-1098, 2008