

201231086B

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

難治頻回部分発作重積型急性脳炎の病態解明のための包括的研究

平成23年度～24年度 総合研究報告書

研究代表者 佐久間 啓

平成25（2013）年 5月

目 次

I. 総合研究報告

難治頻回部分発作重積型急性脳炎の病態解明のための包括的研究 佐久間啓	-----	1
---------------------------------------	-------	---

II. 分担研究報告

1. 急性脳炎・脳症の髄液バイオマーカー解析 田沼直之	-----	6
2. 難治頻回部分発作重積型急性脳炎における脳機能画像所見ならびに ネオプテリン解析 九鬼一郎	-----	9
3. 難治頻回部分発作重積型急性脳炎の病理学的検討 斎藤義朗	-----	13

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	17
---------------------	-------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷

難治頻回部分発作重積型急性脳炎の病態解明のための包括的研究

研究代表者 佐久間 啓（公益財団法人東京都医学総合研究所
脳発達・神経再生研究分野 主席研究員）

研究要旨

難治頻回部分発作重積型急性脳炎（以下 AERRPS）の臨床的特徴を検討し、その特徴を febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) と比較した。AERRPS と FIRES の特徴は多くの点で一致し、両者はほぼ同一の疾患概念であると推定された。バイオマーカーの解析では一部の症例で抗神経抗体の存在が同定され、また髄液中の一部の炎症性サイトカインが対象と比較して高値を示したことから、AERRPS において中枢神経系の炎症が存在することが明らかとなった。AERRPS に関する多面的な研究を通じて、本疾患概念の確立に成功したのに加えて、その病態生理の一部をも明らかにすることができた。

研究分担者

氏名	所属機関名	職名
斎藤 義朗	国立精神・神経医療研究センター病院	医長
田沼 直之	東京都立府中療育センター	医長
九鬼 一郎	大阪市立総合医療センター	医長

A. 研究目的

難治頻回部分発作重積型急性脳炎(acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures; AERRPS)は、主に学齢期の小児に見られる原因不明の脳炎である。極めて難治かつ頻回の部分けいれんが数ヶ月にわたって持続し、長期間のバルビタール麻酔によるけいれん抑制を要する。難治てんかん・知的障害を残し予後は不良である。

AERRPS は「特異な脳炎・脳症後てんかんの一群」として 1986 年に栗屋らにより我が国で初めて奉公された。我々は 2001 年に

AERRPS という名称を提唱した。また最近ヨーロッパ諸国より AERRPS に類似した病態が febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) という名称で相次いで報告されている。FIRES と AERRPS が真に同一の疾患であるかどうかは不明であり、両者の比較検討を通じて疾患概念を国際的に統一する必要がある。

AERRPS の原因は全く不明であり、てんかんであるのか脳炎であるのかという基本的な疑問すら解決されていない。てんかん説を支持する証拠として、一部の患者で SCN1A 等のてんかん感受性遺伝子の異常が同定された。一方で脳炎説を支持する証拠として、抗 VGKC 複合体抗体をはじめとする抗神経抗体の関与を示唆する報告がある。いずれも全ての患者に共通に認められる異常ではなく、真の原因は他にある可能性が高い。

本疾患の動物モデルは知られていないことから、その病態を解明するためには症例をベースとした臨床志向型研究が必須である。ま

た本疾患は比較的稀な疾患であり、検討に十分なサンプルサイズを確保するためには全国規模の大規模臨床研究を実施する必要がある。

そこで本研究は AERRPS の症例を前方視的に全国から集積し、臨床情報をアンケート方式で集積してその臨床像を明らかにするとともに、血清・髄液等のサンプルを用いて主に免疫学的な観点からバイオマーカーを検索することを目的とした。

B. 研究方法

以下の疾患に罹患し本研究への参加に同意が得られた患者を対象とした。

A) AERRPS : 診断基準を満たす症例

表1 AERRPS の診断基準

1 主要項目

- 1) けいれんや神経疾患を基礎に持たない小児に、けいれんまたは意識障害で急性発症
- 2) 急性期の発熱
- 3) 複雑部分発作・二次性全般化発作が頻発、重積し、1週～数ヶ月持続。けいれん抑制にはバルビタール酸の経静脈的持続投与により脳波を burst-suppression に維持することが必要（稀にミダゾラム著効例あり）
- 4) 上述発作が抑制されぬまま難治な部分てんかんに移行

2 参考項目

- 1) 先行感染を有し、2～10日後に神経症状が出現
- 2) 急性期の発熱
- 3) 髄液細胞数または蛋白の軽度上昇（細胞数・蛋白の増加がない場合にも IL-6、ネオプテリンなどの増加例があり）
- 4) 脳波所見：間欠時脳波では急性期に高振幅徐波、その後（多）焦点性棘（徐）波が出現、起始焦点はときに変動、発作時脳波は局所起始でときに二次性全般化

5) MRI 所見：急性期では正常～軽度脳浮腫、回復期では全般性脳萎縮（ときに急性期 MRI の FLAIR 画像で海馬、前障、視床などに高信号所見）

6) 後遺症として難治性部分てんかんの他、知的障害、記憶障害、精神症状や行動障害、重症例で一部運動障害を残す

B) AERRPS 類縁疾患：抗 NMDA レセプター脳炎、自己免疫性辺縁系脳炎、嗜眠性脳炎、高次脳機能障害を伴う亜急性脳症

臨床情報は診療医師が記載したアンケートに基づいて解析した。

抗神経抗体は免疫組織化学法および免疫細胞化学法により検討した。血清および髄液中のサイトカインの測定は cytometric bead array 法 (BD Biosciences) により行った。

本研究の内容と実施方法は日本小児神経学会学会の機関誌「脳と発達」ならびにウェブサイトを、および本研究の一般公開ホームページ (<http://square.umin.ac.jp/AERRPS/>) をに掲載した。

(倫理面への配慮)

本研究は国立精神・神経医療研究センター倫理委員会に疫学研究として審査を申請し承認を得た（「難治頻回部分発作重積型急性脳炎の診断基準作成のための疫学研究」、承認番号：21-9-事2，平成22年1月22日承認）。さらに東京都医学総合研究所倫理審査を受審し承認を得た（「小児神経疾患における免疫系の異常に関する研究」、承認番号12-34，平成24年8月6日承認）。また本研究は多施設共同臨床研究として日本小児神経学会共同研究支援委員会による支援を受けた (No.10-01)。

C. 研究結果

① AERRPS と FIRES の臨床像の比較

AERRPS に関しては、我々がかつて行った全国調査によって集められた 29 症例のデータと、これらをまとめた報告（文献）を参照

した。また FIRES に関しては、これまでの FIRES として報告された 77 例を総括した報告（文献）を参照した。

発症年齢は AERRPS：1-14 歳（中央値 5 歳）、FIRES：2-17 歳（中央値 8 歳）と FIRES の方がやや高かった。男女比は明らかな差を認めなかった。

いずれも大半の症例で発熱を伴う先行感染を認め、先行感染から神経症状発現までの潜伏期間は平均 4-5 日と同等であった。

けいれんは AERRPS、FIRES の中核症状であるが、AERRPS においては部分発作が必発症状と定義されているのに対し、FIRES では部分発作を認めなかった症例が 19/77 例含まれていた。けいれんの具体的な発作型や頻度は正確な比較が困難だった。

髄液細胞増加は AERRPS、FIRES とともに半数以上で認められた。免疫学的検査では AERRPS で GluR ϵ 2 抗体が、FIRES で VGKC、GAD 等の抗体が一部で同定された。

脳波上の発作焦点は AERRPS では側頭葉と後頭葉（48%）が多かったが、FIRES では側頭葉（27%）と前頭側頭葉に多かった。MRI では初回検査では概ね異常を認めないが、後に海馬、前障などに信号異常を認める例があった。慢性期の脳萎縮は AERRPS：75%、FIRES：48%と前者に多かった。

急性期の burst-suppression coma (BSC) は約 2/3 の症例で実施され、その期間は AERRPS で平均値 52.3 日、FIRES で平均値 14.3 日と AERRPS で長い傾向にあった。使用された抗てんかん薬の数は同程度であった。免疫調整療法としては副腎皮質ステロイドとガンマグロブリン静注療法がそれぞれ約 4 割の症例で実施されていたが、明らかな効果を認めた例はなかった。

FIRES では急性期における死亡が 12%に認められたが、AERRPS では急性期の死亡例はなかった。神経学的予後は、知能面では正常

例が AERRPS：4%、FIRES：18%であり、一方重度後遺症により長期臥床となった例は AERRPS：40%、FIRES：16%と、全体的に AERRPS の方がより不良であった。ほとんどの例で後遺症としてのてんかんを認めた

② 最近の症例の臨床像の検討

2010 年 4 月から 2013 年 1 月までに登録された 13 例の AERRPS 症例を対象とした。

13 例のうち 12 例が男児で、年齢は 3-15 歳（中央値 5 歳）であった。11 例で先行感染を認め、多くは発熱の原因は不明であった。先行感染後 2-6 日で神経症状を発症した。けいれんの発作型は眼球偏位（9 例）、顔面間代（7 例）、無呼吸（7 例）、片側間代（5 例）が多く認められた。二次性全般化発作は 3 例で認められた。けいれん以外の神経症状として精神症状（3 例）、口部ジスキネジア（3 例）が認められた。脳波所見ではてんかん性放電（9 例）、全般性高振幅徐波（5 例）、周期性放電（2 例）が認められた。MRI 上異常信号を認めた部位として大脳基底核（4 例）、大脳皮質（3 例）、海馬（2 例）、視床（2 例）などがあった。髄液では検索された 11 例全てで細胞数増加（5/ μ L 以上）を認めたが、ほとんどの例でその程度は軽度であった。治療として多く行われたのはバルビタール酸による burst-suppression coma（10 例）、副腎皮質ステロイド（12 例）、ガンマグロブリン静注療法（9 例）などであった。

③ 血清・髄液中バイオマーカーの検討

AERRPS の 11 例、非炎症性のてんかん患者 24 例、AERRPS 以外の炎症性神経疾患 11 例をバ対照とした。ラット脳を用いた免疫組織化学法では、11 例中 2 例の血清で神経細胞が陽性に染色され、抗神経抗体の存在が示唆された。うち 1 例では免疫細胞化学法により自己抗体は抗 NMDA 受容体抗体であることが確認された。残る 1 例では既知の抗神経抗体はいずれも陰性であり、未知の抗神経抗体

であると考えられた。なお AERRPS 以外のでんかんでは抗神経抗体は検出されなかった。

血清・髄液中サイトカイン解析では、血清ではいずれの測定項目においても三群間に有意差を認めなかった。髄液では IL-6 がてんかん群<炎症性神経疾患群<AERRPS 群の傾向を示し、てんかん群と AERRPS 群との間に有意差を認めた ($P<0.05$)。IFN γ , IL-1 β , IL-10, IL-12p70, TNF α に関しては三群間で差を認めなかった。

D. 考察

AERRPS と FIRES の臨床像を比較検討した結果、両者の特徴は多くの点で一致していた。FIRES で発症年齢が高い傾向が見られたが、かつてヨーロッパ諸国では FIRES は *devastating epileptic encephalopathy in school aged children* という名称で知られていた時期があり、一部の施設で学童記以前の症例が除外されるというバイアスがかかっていた可能性がある。臨床症状の中で、けいれんの特徴には若干の違いが認められた。しかしこれは AERRPS と FIRES の定義の違いによるところが大きいと推測される。もう一つの重要な相違点として、AERRPS は FIRES と比較して全般的に予後が不良であることが挙げられる。ただし AERRPS では急性期の死亡例がなく、本来重度後遺症を残すような重症例の一部が FIRES では急性期に死亡していた可能性もある。また burst-suppression coma (BSC) の期間は AERRPS の方が長かった。この理由として AERRPS の方がより重篤であるためと考えることができる一方、長期間の BSC が神経学的予後を悪化させているという見方も可能である。

AERRPS 症例の血清において神経細胞に対する自己抗体が比較的高頻度に認められた。これらの自己抗体が疾患の発症の直接的な原因ではないと考えられるが、AERRPS の発症

に免疫学的異常が関与することを示す証拠と解釈できる。また髄液中 IL-6 が高値を示したことも、中枢神経系の炎症の存在を示唆し、本疾患の病態を考える上で重要な所見である。

E. 結論

AERRPS と FIRES の臨床的特徴はほぼ一致することが確認された。発症年齢、けいれんの発作型、予後などいくつかの点において相違が見られたが、これは両者の定義の違いやその他のバイアスによる可能性がある。抗神経抗体や血清・髄液中サイトカインの解析を通じて AERRPS において中枢神経系の炎症が存在することが明らかとなった。これらの知見は中枢神経系の免疫学的異常が、AERRPS というけいれんを主徴とする病態における重要な治療標的となることを示唆している。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sakuma H, Sugai K, Sasaki M. Acute nonparaneoplastic limbic encephalitis in childhood: a case series in Japan. *Pediatr Neurol*. 2010;43:167-72.
- 2) Sakuma H, Awaya Y, Shiomi M, Yamanouchi H, Takahashi Y, Saito Y, Sugai K, Sasaki M. Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS): a peculiar form of childhood encephalitis. *Acta Neurol Scand*. 2010;121:251-6.
- 3) 佐久間啓. 小児の自己免疫性脳炎. 日本小児科学会雑誌. 2010;114:1665-72.
- 4) 佐久間啓. 特異な脳炎・脳症後てんかんの一群 (栗屋—福山). 小児内科. 2011;43:506-8.

- 5) 佐久間啓. 栗屋福山症候群. 小児科診療. 2011;74:986-90.
- 6) 佐久間啓. 難治頻回部分発作重積型急性脳炎 (AERRPS). 小児科ピクシス. 28. 急性脳炎・急性脳症:122-5.
- 7) 佐久間啓. 抗 NMDA 受容体脳炎. 小児科学レクチャー. 2012;2:872-7.
- 8) 松岡貴子, 佐久間啓. 神経疾患と免疫. 小児内科 2012;44:1416-20.
- 9) 佐久間啓. 難治頻回部分発作重積型急性脳炎をめぐる最近の話題. 脳と発達. 2013;45:110-114.

2. 学会発表

- 1) 佐久間啓. 難治頻回部分発作重積型急性脳炎 Acute Encephalitis with Refractory, Repetitive Partial Seizures (AERRPS)の診断基準作成のための疫学研究. 第 53 回日本小児神経学会総会. 2011.5.27.横浜.
- 2) Sakuma H. Infection-Associated Encephalitis/Encephalopathy in Japanese Children. 14th International Congress of Immunology, 2011.8.22. Kobe, Japan
- 3) 佐久間啓. 中枢神経系と免疫系のクロストーク. 第 54 回日本小児神経学会関東地方会. 2011.9.17, 東京.
- 4) Sakuma H, Inflammation, autoimmunity, and epilepsy. 2011 Cross-Strait Pediatric Epilepsy Symposium. 11 Dec 2011, Taipei.
- 5) 佐久間啓. シンポジウム「自己免疫性脳炎 Up-to-date」: 難治頻回部分発作重積型急性脳炎. 第 54 回日本小児神経学会総会.

2012.5.18. 札幌

- 6) Sakuma H. Symposium “Encephalitis” Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS) and limbic encephalitis in Japan. 12th International Child Neurology Congress and 11th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology. 2012.5.28. Brisbane, Australia.
- 7) 佐久間啓. NMDA シンポジウム: 難治頻回部分発作重積型急性脳炎: 抗 NMDA 受容体脳炎との鑑別を中心に. 第 24 回日本神経免疫学会学術集会. 2012.9.21. 軽井沢.
- 8) 佐久間啓. シンポジウム「自己免疫性脳炎とてんかん」: Limbic encephalitis in children and its association with epilepsy. 第 46 回日本てんかん学会. 2012.10.12. 東京.

3. その他の発表

- 1) 佐久間啓. 難治頻回部分発作重積型急性脳炎. 第2回西三河 pediatric neurologist meeting. 2012.7.4. 知立.
- 2) 佐久間啓. ウイルス関連急性脳症. 第2回茨城小児神経懇話会. 2013.1.27.

H. 知的財産権の出願・登録情報

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし
3. その他: なし

研究課題「難治頻回部分発作重積型急性脳炎の病態解明のための包括的研究」

急性脳炎・脳症のバイオマーカー解析

研究要旨

急性脳症とは、「急性発症の意識障害を主徴とする症候群」の総称であり、てんかんや熱性けいれんとの鑑別が困難なことも多い。急性脳症の予後は熱性けいれん重積に比べて悪く、治療開始が遅れば死亡あるいは重篤な神経学的後遺症を呈するため、早期診断、早期治療は重要である。本研究は難治頻回部分発作重積型急性脳炎の病態解明のために有用なバイオマーカーの開発を目的とし、平成23年度は急性脳炎・脳症における髄液バイオマーカー解析を行った。その結果、髄液タウ蛋白や酸化ストレスマーカーなどは急性脳炎・脳症の病態解析や治療効果判定に応用可能と考えられた。また、平成24年度は自己免疫が関与する亜急性脳炎にも対象を広げ解析を行い、患者血清を用いた免疫組織化学染色が診断に有用であることが示唆された。

研究分担者 田沼直之（都立府中療育センター・小児科医長）

A. 研究目的

急性脳炎・脳症は、急激な経過で意識障害、けいれんなどの中枢神経症状が出現し、重篤な神経学的後遺症を呈することも多い疾患群である。近年、急性壊死性脳症（acute necrotizing encephalopathy, ANE）（1995）、けいれん重積型急性脳症（2000）ないし二相性けいれんと遅発性拡散能低下を呈する急性脳症（acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion, AESD）（2006）、難治頻回部分発作重積型急性脳炎（acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures, AERRPS）（2001）、可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症（clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversal splenial lesion, MERS）（2004）などの新しい疾患概念がわが国の小児神経科医から記載・確立され、急性脳症の病態解析も進歩しつつある。

本研究は、AERRPSの病態解明のために有用なバイオマーカーの開発を目的とし、平成23年度は急性脳症の病態解析、治療効果判定、予後予測などに応用可能なバイオマーカーについて解析を行った。また、平成24年度は自己免疫関連亜急性脳炎を中心にバイオマーカー解析と抗神経抗体のスクリーニングを行った。

B. 研究方法

（1）生体試料を用いたバイオマーカー測定

急性脳炎・脳症の患者から脳脊髄液（髄液）、血清、尿などの生体試料を採取し、各種バイオマーカーの測定を行った。DNAに対する8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine（8-OHdG）、脂質の過酸化マーカーHexanoyl lysine adduct（HEL）の

2種類の酸化ストレスマーカー濃度を、日本老化学制御研究所社製ELISAキット（血清・髄液8-OHdG測定では高感度キット）とBio-Rad社製モデル680マイクロプレートリーダーを用いて測定した。尿検体では同時にクレアチンを測定し酸化ストレスマーカー濃度をクレアチン濃度で除した値を測定値とした。また、血清・髄液検体での8-OHdG・HELの測定では、あらかじめミリポア社製マイクロコンチューブによる透析処理を行った。さらに酸化ストレスとサイトカイン動態との関係を検討するため、サスペンションビーズアレイテクノロジーの応用により、微量試料（約50μl）でBio-Rad社製Bio-Plex 200システムを用いて多種類サイトカイン・ケモカイン（Bio-Rad社製8-Plex A panel：IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, GM-CSF, IFN-γ, TNF-α）を同時定量した。さらに軸索障害マーカーとしてtotal tau proteinの測定をInvitrogen社製ELISAキットにて行った。

（2）自己免疫関連亜急性脳炎の抗神経抗体のスクリーニング

対象は、大脳皮質・基底核に限局性の神経画像異常（MRI、SPECT、FDG-PET）とそれに対応した言語障害などの高次脳機能障害やジストニアなどの不随意運動がみられ、既存の抗神経抗体（抗GluR抗体など）の存在が否定された急性脳炎症例。ガンマグロブリン大量療法前後などの患者血清を用いて、対照脳組織での免疫組織化学染色（二次抗体は抗ヒトIgG、IgM抗体）を行い、ヒト脳組織と結合する抗神経抗体を同定した。

（倫理面への配慮）

本研究計画は府中療育センターと協力医療機関の倫理委員会から承認されている。生体試料の収集にあたっては十分な説明の上での書面による同意を患者家族から受けている。

C. 研究結果

平成 23 年度

(1) 急性脳症における酸化ストレスマーカー
急性脳症の治療としてエダラボンを使用した症例について治療前後で髄液酸化ストレスマーカーを測定し効果を検討した。対象は急性脳症 5 例、けいれん重積 1 例で、抗ウイルス療法、抗脳浮腫療法、抗けいれん薬などの投与に加えて、エダラボンは 7~12 日間投与 (1mg/kg/日) した。治療前後での髄液酸化ストレスマーカー (8-OHdG、HEL の 2 種類) 測定を実施した。その結果、治療前の髄液 8-OHdG は、6 例中 5 例 (脳症 4 例中 3 例、けいれん重積 1 例) で高値を示し、治療後はいずれも改善を示した。HEL は測定しえた 5 例中 3 例で治療前に高値を示したが、治療後の改善も 8-OHdG に比べて乏しかった。けいれん重積の 1 例は脳症への進展が考慮され、入院時より脳症急性期治療が開始された結果、後遺症なく退院した。

(2) MERS における髄液バイオマーカー解析
急性脳症の亜型のうち、MERS 患者 6 例 (男 2 名、女 4 名、年齢 1-13 歳) について、各種髄液バイオマーカー (8-OHdG、HEL、タウ蛋白、サイトカイン) を測定した。その結果 8-OHdG が 4 例、HEL が 1 例で上昇していた。サイトカインでは IL-6、IL-10 が 3 例で上昇し、3 例中 2 例は病変が脳梁から大脳白質に広がっていた。軸索障害マーカーであるタウ蛋白は全例正常であった。

平成 24 年度

(3) Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy (HHE) 症候群様のけいれん重積症状を繰り返した限局性脳症の一例

HHE 様のエピソードを 3 回繰り返した 9 歳男児例。初回エピソード後、頭部 MRI/T2 強調画像にて右頭頂側頭部の皮質下白質に高信号域を認め、髄液バイオマーカー解析にて 8-OHdG と tau protein の上昇を認めた。gabapentin によりけいれんは徐々におさまったが、右大脳半球の萎縮を残した。このエピソードの 1 年 3 カ月後に再び左半身けいれんと麻痺が出現、さらに 3 カ月後には右半身けいれんが出現した。3 回目のエピソード時の頭部 MRI/T2 強調画像にて左側頭後頭部に高信号域を認め、髄液 total tau protein と IL-6 の上昇を認めた。2 回目のエピソード時の患者血清を用いた抗神経抗体のスクリーニングでは側頭後頭葉の大脳皮質ニューロンに陽性所見を認め、寛解期の血清ではこの所見は消失した。以上のことから、本症例の発症に自己免疫機序が関与している可能性が示唆された。

(4) A 群 β 溶連菌感染に関連した自己免疫性神経障害における抗神経抗体の解析

A 群 β 溶連菌感染に関連した自己免疫性神経障害として、急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)、Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococci (PANDAS)、亜急性脳炎の症例を各一例ずつ解析した。ADEM は 10 歳女児で、発熱、意識障害で発症し頭部 MRI で両側基底核に信号異常を認めた。髄液バイオマーカー解析では急性期に tau protein と IL-6、IL-8、TNF- α が上昇し、寛解期に減少した。患者血清を用いた解析では急性期に淡蒼球ニューロンに陽性を示したが、回復期には染色性が消失した。PANDAS 症例は 7 歳女児で、溶連菌感染後 6 日に行動異常で発症、頭部 MRI は異常なし。髄液バイオマーカー解析では急性期に IL-10 と TNF- α が上昇、患者血清を用いた抗神経抗体スクリーニングでは急性期に淡蒼球ニューロンに染色性を示した。亜急性脳炎は 9 歳女児で、異常興奮と行動異常にて発症し錐体外路症状もみられた。ASO、ASK の上昇あり、溶連菌感染関連亜急性脳炎が疑われ IVIG 治療を行った。治療後症状は消失したが、失声症、幻視、反響言語が出現し、IVIG 治療無効にて、メチルプレドニゾロンパルス療法にて症状が次第に改善した。髄液サイトカインは急性期、回復期とも正常、患者血清を用いた脳組織染色では急性期に側頭葉ニューロンに陽性、回復期は染色性が消失した。以上の結果から患者血清を用いた免疫染色は溶連菌感染後の自己免疫性神経障害における抗神経抗体のスクリーニングに有用であることが示唆された。

D. 考察

髄液バイオマーカー解析の結果から、MERS を含む急性脳炎・脳症の病態に酸化ストレスが関与している可能性が示唆された。エダラボンはフリーラジカル消去作用により、細胞膜脂質の過酸化を抑制し、血管内皮細胞や神経細胞保護作用を有し、脳梗塞治療に使用されているが、急性脳症に対するエビデンスは得られていない。今回の検討は少数例であり有効性の確認はできなかったが、治療開始を早期に行うことによって脳炎・脳症に効果が得られる可能性はある。

また急性脳炎・脳症の発症にはウイルス感染などの自然免疫が関与するほか、自己免疫機序が関与する場合がある。近年抗 NMDA 受容体抗体による自己免疫性脳炎が注目されている。特に限局性脳炎の場合には、SPECT、MRI などの画像所見と合わせて、患者血清を用いた免疫染色で急性期に特異染色が得られ、回復期に染色性が消失すれば抗神経抗体が病態に関与している可能性があり、診断的に有用と考えられる。さらに生体試料を用いたバイオマーカー解析と組み合わせることにより、脳炎・脳症の発症機序を多角的に分析することが可能である。

E. 結論

現時点では、急性脳症の早期診断に有用なバイオマーカーは確立していないが、髄液タウ蛋白や酸化ストレスマーカーは脳症の病態解析や治療効果判定に有用と考えられる。患者血清を用いた脳組織免疫染色は抗神経抗体スクリーニングに有用であった。今後さらに症例数を重ね、解析を続けることにより、一層の病態解明が期待される。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 田沼直之. 急性脳症とバイオマーカー. 小児科診療 74: 931-36, 2011.
- 2) 安西有紀, 林 雅晴, 松岡正樹, 高橋宏行, 宮田理英, 田沼直之, 大矢達男. パンデミック(H1N1) 2009 インフルエンザ感染により脳幹病変を呈した急性脳症の1例. 脳と発達 43: 57-9, 2011.
- 3) 田沼直之. 小児急性脳症とバイオマーカー. 日本臨牀 70: 887-892, 2012.
- 4) 田沼直之. 神経疾患とバイオマーカー. 小児内科 44: 1421-1424, 2012.
- 5) Hayashi M, Miwa-Saito N, Tanuma N, Kubota M. Brain vascular changes in Cockayne syndrome. *Neuropathology* 32:113-7, 2012.
- 6) Miyata R, Tanuma N, Hayashi M, et al. Oxidative stress in patients with clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion (MERS). *Brain Dev.* 34: 124-7, 2012.
- 7) Miyata R, Tanuma N, Hayashi M, et al. Focal encephalopathy with recurrent episodes of epileptic status and cluster mimicking hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome. *Brain Dev.* 34: 360-7, 2012.
- 8) 田沼直之, 林雅晴. エダラボン. 小児内科 45: 253-6, 2013.
- 9) Igarashi A, Okumura A, Kitamura Y, Jinbo K, Akatsuka S, Tanuma N, Shimizu T, Hayashi M. Acute limbic encephalitis with focal hyperperfusion on single photon emission computed tomography. *Brain Dev.* 35: 181-4, 2013.

2. 学会発表

- 1) 田沼直之ら. 急性脳症治療にエダラボンは有効か? 第53回日本小児神経学会総会, 横浜 (2011.5.26).
- 2) 田沼直之ら. 重症心身障害児者の睡眠覚醒リズムとメラトニン. 第37回日本重症心身障害学会学術集会, 徳島 (2011.9.30).
- 3) Tanuma N, Miyata R, Nakajima K, Okumura A, Kubota M, Hamano S-I, Hayashi M. Oxidative stress in acute encephalopathy associated with

HHV-6 and influenza virus infection. The 12th International Child Neurology Congress and the 11th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology. Brisbane, Australia. May 2012.

4) 田沼直之ら. Rett 症候群における尿中メラトニン代謝物測と睡眠覚醒リズム. 第54回日本小児神経学会総会, 札幌 (2012.5.18).

5) 田沼直之. 発達障害と酸化ストレス. シンポジウム 2 精神疾患と脳機能病態と薬物応答反応指標 第34回日本生物学的精神医学会, 神戸 (2012.9.28).

6) 田沼直之ら. Dentato-olivary-dysplasia と診断された一卵性双胎の男児例. 第46回日本てんかん学会, 東京 (2012.10.11).

H. 知的所有権の出願・取得状況

(予定を含む)

該当するものは無い。

難治頻回部分発作重積型急性脳炎における脳機能画像所見ならびにネオプテリン解析

研究分担者 九鬼 一郎(大阪市立総合医療センター 医長)

研究要旨: 難治頻回部分発作重積型急性脳炎(以下AERRPS)の病態については不明点が多い。Th1細胞-単球系細胞の活性化の指標とされているネオプテリン(以下Ne)を指標に、AERRPS11例と抗NMDA受容体抗体脳炎(以下NMDARE)を含めた小児急性中枢神経疾患38例を対象に、比較検討を行った。AERRPS全例で髄液Neが上昇し、内3例で髄液細胞数が正常範囲であった。髄液Ne、髄液Ne/血清Neに関しては、AERRPSでは急性脳症や熱性けいれんと比較して有意に上昇しており($p<0.01$)、小児急性中枢神経疾患を鑑別する際に有用な手段であった。AERRPSの病態形成について、少なくとも急性期には中枢神経系にTh1細胞-単球系細胞の活性化が関与していると考えられた。またAERRPS4例とNMDARE5例については、急性期臨床的特徴、免疫学的検査(特に抗NMDAR受容体抗体の有無)、脳機能画像の観点から、相違点について検討した。発症年齢、発症症状、バルビタールを要した要因、発作コントロールの困難さ、不随意運動の有無が重要な相違点であった。またAERRPSでは抗NMDAR抗体は全例で陰性であり、中枢性ベンゾジアゼピンイメージングでは、多発性の広汎な集積低下所見を認め特徴的であった。これらの所見からは病因・病態からも別の疾患概念であることが考えられ、それらを念頭に急性期から治療計画を決定する必要がある。

研究分担者

九鬼 一郎(大阪市立総合医療センター 医長)

A. 研究目的

小児救急医療現場において、感染を契機とする中枢神経疾患には、熱性けいれんなど予後のよいものから、急性脳炎・脳症など重篤な後遺症を免れないものまで幅が広い。難治頻回部分発作重積型急性脳炎(Acute encephalitis with refractory repetitive partial seizures :以下AERRPS)は、発熱と反復するけいれんで急性発症し、けいれん抑制にバルビツレートによるSuppression-Burstパターンの維持が必要で、難治な部分てんかんに移行する脳炎である。一方で、近年、抗NMDA受容体抗体脳炎(NMDARE)の疾患概念が確立し、小児例が多いことやけいれんが多いこともふくめて、その特徴的な臨床像が広く示されている。

AERRPSの一部では、急性期に複雑型熱性けいれん、NMDAREを含めた急性脳炎、急性脳症などの鑑別を必要とする場合がある。本研究ではAERRPSを含めた小児急性中枢神経疾患を対象に、活性化T細胞からのIFN- γ の

刺激で産生され単球系細胞の活性化の指標とされているネオプテリン(Neopterin: Ne)を測定し、病型別に比較検討を行った。特にNMDAREとの鑑別においては抗NMDAR抗体および脳画像検査の観点からも、両疾患の病態形成メカニズムを考察し比較した。

B. 研究方法

対象は2000~2012年までに、当院でAERRPSと診断し^{*1}、Ne測定を実施した症例。対象期間中にNeを測定できたAERRPS以外の小児急性中枢神経疾患は、急性脳炎としてNMDARE^{*1}、急性脱髄性脳脊髄炎(ADEM)、急性脳症として出血性ショック脳症(HSES)、けいれん重積型急性脳症(AEFCSE)、その他複雑型熱性けいれん(FS)、正常対象(NC:頭痛など)であった。測定は高速液体クロマトグラフィーを用いて、急性期の髄液および血清検体を使用した。髄液Ne、血清Ne、髄液/血清Ne値を測定し、各病型において比較検討を行った。2群間の比較には、Mann-Whitney検定を用いた(血清Ne・髄液Ne 正常値:20nmol/L以下)。NMDAREとの鑑別に関しては、2002~2010年までの症例を対象と

し、主に急性期の臨床像、頭部MRI所見、脳機能画像所見^{*2}について、診療録を基に後方視的に検討した。

※1: 診断は、NMDAREは飯塚ら (Iizuka 2008) による5期(前駆期, 精神病期, 無反応期, 不随意運動期および緩徐回復期)の臨床経過に一致し、抗NMDA受容体(NMDAR)抗体陽性であること、AERRPSは佐久間らの提唱した診断基準(Sakuma 2009)をもとに、バルビタール療法を必要とする頻回部分けいれん、急性期以降の難治性てんかんへの移行などの臨床症状から行った。

※2: 抗NMDA受容体(NMDAR)抗体は、Dalmauの方法で髄液サンプルを用いて検討した(金沢医大田中恵子教授による)。脳機能画像については、脳血流分布はcerebral blood flow SPECT (CBF)を、中枢性ベンゾジアゼピン受容体は¹²³I iomazenil SPECT (BZR)の後期像を使用し、シンチグラムを視覚的に評価した。

(倫理面への配慮) 抗体測定をはじめ各種検査実施に関しては、患者もしくは患者家族にインフォームドコンセントを得た。

C. 研究結果

該当症例はAERRPS 11例(男女9:2)、その他の中枢神経疾患は、急性脳炎が6例(NMDARE 2例、ADEM 4例)、急性脳症20例(HSES 7例、AEFCSE 13例)、その他としてFS 6例、NC 6例であった。AERRPSにおいて各測定結果を示す。髄液Ne(82.4-1154:ave 423.3)、血清Ne(17.7-97:ave 53.2)、髄液Ne/血清Ne比(4.0-11.8:ave 8.8)。髄液細胞数(0-256:ave 16)、髄液細胞数が正常範囲であった症例は3例。以下にAERRPS以外の各疾患について髄液Ne、血清Ne、髄液Ne/血清Ne比を示す。NMDARE (173.3-348.1、20.1-28.9、13-20)、ADEM (44.7-459.8、5.9-54.6、3.2-21.9)、HSES (25.9-158、14.3-568.6、0.11-3.5)、AEFCSE (20.8-193.8、18.2-142.8、0.6-9.9)、FS (16-25.4、14.9-39.7、0.49-1.38)、NC (14-20.3、10.1-20.8、0.61-1.67)。髄液Neに関しては、AERRPSとその他脳炎では有意差を認めなかったが、AEFCSE ($p<0.01$)、HSES ($p<0.001$)、FS ($p<0.01$)、NC ($p<0.01$)とは有意

差を認めた。血清Neについては、AERRPSではNC ($p<0.01$)と比較し有意に上昇していたが、それ以外とは有意差を認めなかった。髄液Ne/血清Ne比は、AERRPSとその他脳炎では有意差を認めなかったが、AEFCSE ($p<0.01$)、HSES ($p<0.01$)、FS ($p<0.01$)、NC ($p<0.01$)と比較し有意に高値を示した。

AERRPS4例(男女比3:1)とNMDARE5例(男女比2:3)について詳細に検討した。頭部MRIは全例で実施。SPECTは、AERRPSでCBF2例、BZR3例、NMDAREでCBF4例、BZR3例で実施した。AERRPSにおいて全例抗NMDAR抗体は陰性であった。AERRPSはNMDAREに比し、平均発症年齢が低く(4歳vs14歳)、発熱から平均4.5日後にけいれんで発症し、一方NMDAREは感冒症状より平均9.4日後に全例で言動・行動異常や統合失調様の精神症状で発症していた。両疾患とも高頻度で(4/4:4/5)挿管を要したが、挿管理由は、AERRPSでバルビツレート療法に伴うもので、NMDAREでは中枢性低換気であった。また、NMDAREでは口部ジスキネジアなど不随意運動は必発だが、発作コントロールは1例を除き、容易であった。MRI画像変化は、AERRPSは2例で両側の視床と海馬(図1)に、NMDAREの2例で片側の側頭葉、海馬、小脳など認めた(図2)。CBF-SPECT変化は、AERRPSでは1例で広汎性の軽度集積低下を示し、NMDAREでは1例で側頭葉の灌流変化(急性期に増加、慢性期に低下)を認めたが、残りの3例では変化に乏しかった。BZR-SPECT変化は、AERRPSでは3例全例に多発性の広汎な集積低下所見を認め(図3)、NMDAREの2例とも片側側頭葉の限局した集積低下を示した。後遺症は、AERRPSで全例に重度の知的障害と難治性てんかんを、画像病変を残したNMDAREの2例で軽度知的障害を遺した。

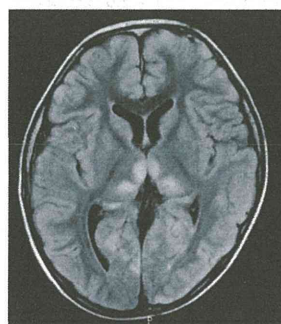


図1:AERRPS



図2:NMDARE

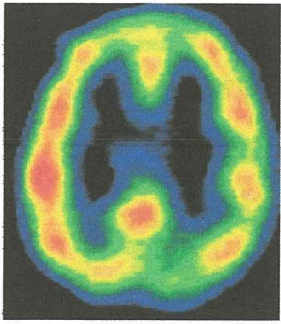


図3:AER-RPS (BZR)

D. 考察

髄液Neが上昇する小児中枢神経疾患には、ヘルペス脳炎などの中枢神経感染症が有名であるが、その他免疫介在性脳炎(急性散在性脳脊髄炎やNMDAREなど)や神経代謝疾患で上昇するとの報告がある。またインフルエンザやHHV6感染に起因する急性脳症では、髄液および血清ともNeの上昇が認められる。Neの特徴として、血液脳関門の透過性が低く、半減期が短いことが挙げられ、中枢神経疾患のバイオマーカーとして注目されているが、Neに関する報告数は少ない。

急性期の髄液検査は治療方針を決定づける重要な検査である。しかし急性脳炎のうち髄液細胞増多を示すのは約65%とも言われている。今回検討したAER-RPS症例では、初回髄液検査において3例(27%)で細胞増多を認めなかったが、その全例で髄液Neの上昇を確認できた。AER-RPSとその他の脳炎に関しては、髄液Ne、血清Ne、髄液Ne/血清Neに明らかな有意差は認められなかった。また症例数が少ないため、ADEMやNMDAREなどとの具体的な病型比較は困難であった。しかし髄液Ne、髄液Ne/血清Ne比を用いると、急性脳症および複雑型熱性けいれんとの鑑別をする際に有用であった。特にNMDAREとの急性期における鑑別点は、発症年齢、発症症状、バルビタールを要した要因、発作コントロールの困難さ、不随意運動の有無が重要と考えられた。

頭部MRIにおいて、両者間で病変分布が異なった。特に知的予後の不良であった2例のAER-RPSでは、左右対称性の視床枕と内側面の病変を認め、成人では変異型クロイツフェルト・ヤコブ病で認められるHockey stick signに類似しているが、小児神経疾患では見られない特徴的な所見であった。脳機能画像に関して、AER-RPSではBZRでは多発性の広汎な集積低

下所見が特徴で、頻回の発作と炎症性サイトカインによるGABAR traffickingを示したものと推測された。NMDAREにおいては、病態形成に抗NMDAR抗体によるNMDARのInternalizationが推測されているが、BZR所見からはGABARの変化は限局的であった。これまでAER-RPSの抗神経細胞抗体については、Dalmau法による立体構造を有するNMDA受容体に対する抗体が陰性であったことは、NMDAREとAER-RPSとが明確に異なることを原因抗体の面でもあきらかになったと考える。

E. 結論

AER-RPSの病態に関しては、少なくとも急性期には中枢神経系にTh1細胞-単球系細胞の活性化が関与していた。Ne測定は、AER-RPSを含めた小児急性中枢神経疾患を鑑別する際に、有用な手段であった。またNMDAREとの異同に関しては、両疾患は臨床経過からほぼ鑑別可能であった。AER-RPSでは抗NMDA受容体抗体は全例陰性で、脳機能画像所見も異なり、病因・病態からも別の疾患概念であることが考えられた。それらを念頭に、急性期から治療計画を決定する必要がある。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Determinants of outcomes following acute child encephalopathy and encephalitis: pivotal effect of early and delayed cooling. Kawano G, Iwata O, Iwata S, Kawano K, Obu K, Kuki I, Rinka H, Shiomi M, Yamanouchi H, Kakuma T, Takashima S, Matsuishi T; Research Network for Acute Encephalopathy in Childhood. Arch Dis Child. 2011 Oct;96(10):936-41.

2. 学会発表

1) 抗NMDA受容体抗体脳炎とAER-RPS (acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures)の鑑別に関する検討 堀野 朝子、塩

見 正司、長谷川 結子、服部 妙香、井上 岳司、温井 めぐみ、九鬼 一郎、岡崎 伸、川脇 壽 大阪市立総合医療センター 小児神経内科、感染症センター 第53回日本小児神経学会 2013/5/27 横浜

2) 急性脳炎・脳症におけるネオプテリン測定の臨床的有用性 堀野 朝子、塩見 正司、長谷川 結子、服部 妙香、井上 岳司、温井 めぐみ、九鬼 一郎、岡崎 伸、川脇 壽 大阪市立総合医療センター 小児神経内科、感染症センター 第44回日本小児感染症学会 2012/11/24 岡山

3) ネオプテリンからみた急性脳炎・脳症の鑑別に関する検討 堀野 朝子、塩見 正司、井上 岳司、温井 めぐみ、九鬼 一郎、岡崎 伸、川脇 壽 大阪市立総合医療センター 小児神経内科、感染症センター 第55回日本小児神

経学会 2013/5/31 大分

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究課題「難治頻回部分発作重積型急性脳炎の病態解明のための包括的研究」

難治頻回部分発作重積型急性脳炎(Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures ; AERRPS)の病理学的検討

分担研究者 斎藤 義朗（国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科）

研究協力者 福與なおみ¹⁾, 植松 貢¹⁾, 伊藤 雅之²⁾, 佐久間 啓³⁾

1) 東北大学小児科, 2) 国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第二部, 3) 国立精神・神経医療研究センター神経研究所免疫研究部

研究要旨

目的： Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AEPPRS) は難治性のてんかん発作が脳炎/脳症様の急性期から慢性期への経過を通じて持続することを特徴とし、知的障害・運動障害の後遺症をきたす原因不明の疾患である。その原因は不明であり、剖検例の報告はない。病態解明の手がかりを得ることを目的として、本疾患の診断基準を満たす症例で、てんかん治療の目的で頭部 MRI 上の局所病変について施行された脳組織切除検体を病理学的に検討した。

方法：ホルマリン固定・パラフィン包埋した切除脳組織を HE 染色, LB 染色により顕微鏡的に観察した。また、炎症やてんかん原性の機序について詳細を検討するために、GFAP, CD8, CD68, MMP-9, 興奮性アミノ酸トランスポーター(EAA1, EAA2)に対する抗体を用いた免疫染色を施した。

結果：病変部の大脳皮質には血管周囲の炎症細胞浸潤と神経細胞の脱落、基質の粗鬆化とグリオシスが見られた。血管炎の所見は皮質・白質双方に見られ、MMP-9 陽性細胞が多数認められた。病変部の大脳皮質では興奮性アミノ酸トランスポーターの発現亢進が見られた。対照とした SSPE 症例に比べて免疫反応性が高く、より強いてんかん原性の存在が示唆された。

病変部ではグリオシスや CD8 や CD68 陽性細胞の増加が見られたが、後者については病変の重症度や SSPE 症例との差異は明らかではなかった。

考察：炎症の強い部位で EAA1, EAA2 の発現が亢進している所見は、中枢神経の炎症機転が AERRPS のてんかん原性に関与していることを示唆した。今回の検討からは CD8, CD68 陽性細胞が特にてんかん原性に関与しているとは考えにくく、液性免疫あるいは神経細胞の興奮性に関わる遺伝的素因についても検討が必要と思われた。

A. 背景・研究目的

「Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AEPPRS)」(2001 佐久間・神山ら), 「難治頻回部分発作重積型急性脳炎」(2007 佐久間)は急性期に遷延する難治性のけいれん群発に加え、慢性期には難治性のてんかんや中等度以上の知的障害を呈し、症例の3分の1では歩行不能の運動障害も伴う重度の疾患である。

通常脳炎/脳症とは異なる特徴を有する独立した疾患と考えられるが、病因は不明であり、特定の検査指標がなく、診断は臨床経過や(代謝疾患などの)除外診断に依っている。

神経画像上は非特異的な広汎な軽度の大脳萎縮のみの症例が多いが、一部に限局性皮質病変が見られる例もある。てんかん発作焦点の局在が発症初期から慢性期まで同じ部位に持続して見られた自験例の脳波所見から、造影所見を含めて必ずしも局在性皮質病変が頭部 MRI 上明瞭でない場合にも、てんかん原性を有する限局性の病態が存在すると我々は推測してきた。このてんかん原性は、中枢神経に存在する特異な一次性の炎症機転によると考えられるが、これまで病理学的な報告例はない。

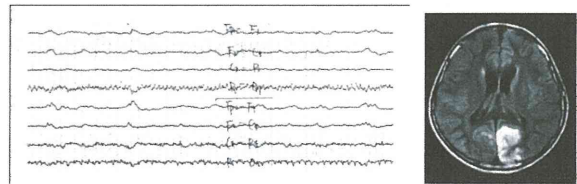
今回、画像上局所性病変が見られた症例の外科切除標本を病理学的に検討しその病態を考察した。

B. 研究方法

[症例] 11歳, 男児

[既往歴] 特記事項なし

[現病歴] 発熱4日目にけいれん重積となり低体温・ステロイドパルス療法を受けたが右下肢/右半身けいれんが5分間隔で頻発。AERRPSの診断を受けた。Thiopental 持続投与, propofol 投与も効果は一過性で、脳波・頭部 MRI 上発作焦点と考えられた左後頭葉切除術を施行。



[方法] ホルマリン固定・パラフィン包埋した切除脳組織を HE 染色, LB 染色により顕微鏡的に観察した。また、炎症やてんかん原性の機序について詳細を検討するために、GFAP (polyclonal, Chemicon), CD8 (monoclonal, DAKO), CD68(monoclonal, DAKO), MMP-9 (monoclonal, DAKO), 興奮性アミノ酸トランスポーター(EAA1, EAA2; monoclonal, Novocastra), グルタミン酸受容体 GluR2 (Chemicon, polyclonal)に対する抗体を用いた免疫染色を施した。

C. 研究結果

病変部の大脳皮質には血管周囲の炎症細胞浸潤と神経細胞の脱落、基質の粗鬆化とグリオーシスが見られた(図 1)。血管炎の所見は皮質・白質双方に見られ、MMP-9 陽性細胞が多数認められた(図 2)。

また病変部の大脳皮質では興奮性アミノ酸トランスポーターの発現亢進が見られた(図 3)。対照とした SSPE に比べて免疫反応性が高く、より強いてんかん原性の存在が示唆された。

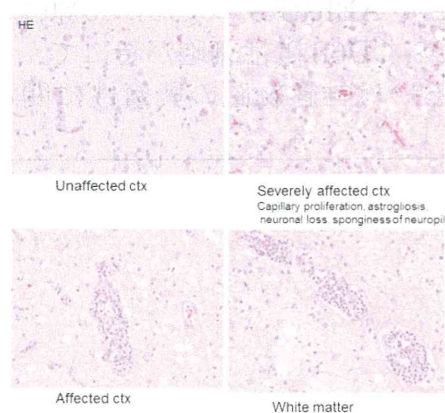


図 1. 病変部の病理所見(HE 染色)

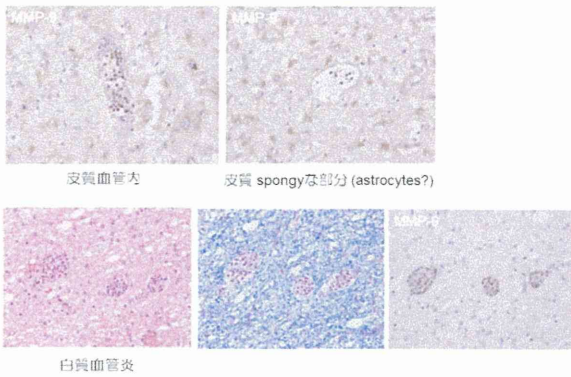


図 2. 皮質・白質内の血管炎所見

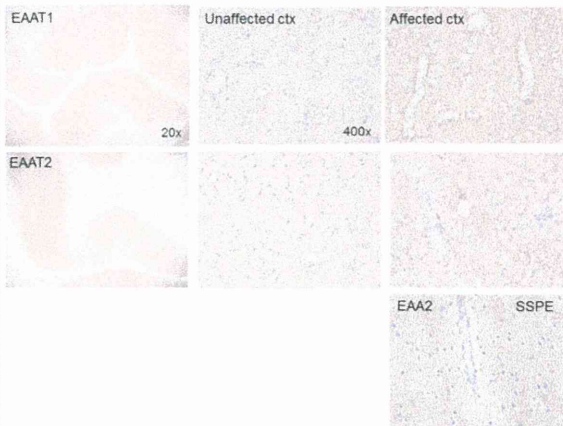


図 3. 病変部における興奮性アミノ酸トランスポーターの発現亢進。疾患対照として亜急性硬化性全脳炎(SSPE)における所見を示す。

病変部ではグリオシスや CD8 や CD68 陽性細胞の増加が見られたが、後者については病変の重症度や対照の SSPE 症例との差異は明らかではなかった(図 4)。

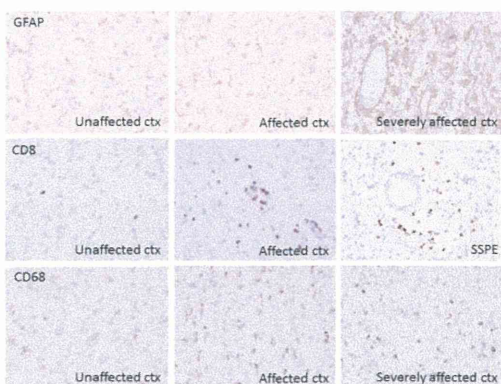


図 4. GFAP および CD8, CD68 に対する免疫組織化学所見。

D. 考察

AERRPS では急性期から左前頭部・右後頭部にてんかん性放電の焦点が存在し、慢性期にも同じ部位に焦点が残存している脳波所見が見られる。これは、「急性期より回復・慢性期まで同じ発作型が持続し、いつから後遺症としてのてんかん発作が発症したか判断が難しい」という栗屋・福山による記載を裏付ける。通常の急性脳症後に後遺症としてのてんかんが急性期から 2-12 ヶ月の間において発症するのと対照的であり、AERRPS では異なる機序のてんかん原性が急性期から存在すると考えられる。病理所見で脳実質内の炎症細胞の増加に加えて興奮性アミノ酸トランスポーターの発現が亢進していたことから、このてんかん原性が中枢神経の特異な炎症機転による可能性が高い。今回の検討からは CD8, CD68 陽性細胞が特にてんかん原性に関与しているとは考えにくく、液性免疫あるいは神経細胞の興奮性に関わる遺伝的素因についても検討が必要と思われた。

てんかん原性を有する中枢神経の一次性炎症として Rasmussen 症候群が知られるが、同症候群では AERRPS の急性期にみられる、意識障害・発熱を伴う脳炎様経過は伴わず、別個の疾患と考えられる。一方、感染によらず中枢神経の特発性の免疫機転によると考えられる、小児の一次性小血管炎の報告があり、難治性のけいれん重積を呈した例も含まれている。問題はこの疾患名に頭痛や退行が主徴となり意識障害やけいれんを呈さない症例も一括されていることである。今回病理所見を検討した症例のように画像上の局所病変が明瞭な場合を本当に AERRPS の極型と考えてよいか否かについても議論が必要である。

E. 結論

AERRPS の本態として、中枢神経の特異な

炎症の存在が推測され、難治性てんかんの病態にも関与していると考えられた。
heterogeneous な遺伝的素因を有する可能性もあり、発熱期間・検体検査・画像検査などの炎症性所見により subgroup に分けた検討が有用かもしれない。

F. 健康危険情報：特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表：なし

2. 学会発表：なし

H. 知的所有権の取得状況：特記事項なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
佐久間啓	難治頻回部分発作重積型急性脳炎 (AERRPS)	五十嵐隆	小児科臨床ピクシス	中山書店	東京	2011	122-125
九鬼一郎	画像検査-SPECT	五十嵐隆	小児科臨床ピクシス	中山書店	東京	2011	47-51
九鬼一郎	HSES	五十嵐隆	小児科臨床ピクシス	中山書店	東京	2011	178-181

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sakuma H, Sugai K, Sasaki M.	Acute nonparaneoplastic limbic encephalitis in childhood: a case series in Japan	Pediatr Neurol	43	167-172	2010
Sakuma H, Awaya Y, Shiomi M, Yamanouchi H, Takahashi Y, Saito Y, Sugai K, Sasaki M.	Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS): a peculiar form of childhood encephalitis	Acta Neurol Scand	121	251-256	2010
佐久間啓	小児の自己免疫性脳炎	日本小児科学会雑誌	114	1665-1672	2010
佐久間啓	特異な脳炎・脳症後てんかんの一群 (粟屋-福山)	小児内科	43	506-508	2011
佐久間啓	粟屋福山症候群	小児科診療	74	986-990	2011
佐久間啓	抗 NMDA 受容体脳炎	小児科学レクチャー	2	872-877	2012
松岡貴子, 佐久間啓	神経疾患と免疫	小児内科	44	1416-1420	2012

佐久間啓	難治頻回部分発作重積型急性脳炎をめぐる最近の話題	脳と発達	45	110-114	2013
田沼直之	急性脳症とバイオマーカー	小児科診療	74(6)	931-936	2011
安西有紀, 林雅晴, 松岡正樹, 高橋宏行, 宮田理英, 田沼直之, 大矢達男.	パンデミック(H1N1) 2009 インフルエンザ感染により脳幹病変を呈した急性脳症の1例	脳と発達	43(1)	57-59	2011
田沼直之	小児急性脳症とバイオマーカー	日本臨牀	70(5)	887-892	2012
田沼直之	神経疾患とバイオマーカー	小児内科	44(9)	1421-1424	2012
田沼直之, 林雅晴	エダラボン	小児内科	45(2)	253-256	2013
Miyata R, Tanuma N, Hayashi M, Imamura T, Takanashi JI, Nagata R, Okumura A, Kashii H, Tomita S, Kumada S, Kubota M.	Oxidative stress in patients with clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion (MERS).	Brain Dev	34	124-127	2012
Miyata R, Tanuma N, Hayashi M, Takahashi Y.	Focal encephalopathy with recurrent episodes of epileptic status and cluster mimicking hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome.	Brain Dev	34	360-363	2012
Igarashi A, Okumura A, Kitamura Y, Jinbo K, Akatsuka S, Tanuma N, Shimizu T, Hayashi M.	Acute limbic encephalitis with focal hyperperfusion on single photon emission computed tomography.	Brain Dev	35	181-184	2013