

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

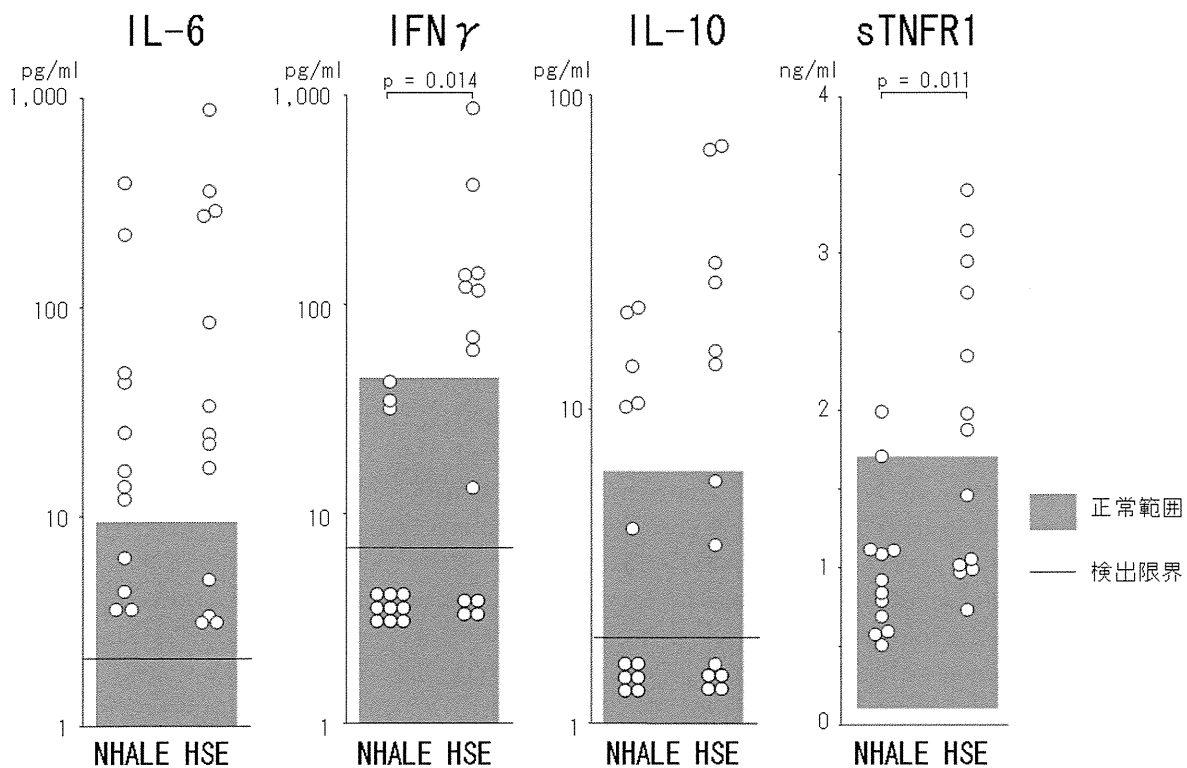
非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症 (NHALE) 12 例と、疾患コントロール群として単純ヘルペス脳炎 (HSE) 13 例について髄液サイトカイン解析の結果を示す。

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 γ (IFN γ)、tumor necrosis factor- α (TNF- α)、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 γ 、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 γ 、sTNFR1 値が後者で有意に高値だった (IFN γ : $p = 0.014$; 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- α 、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 γ 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 γ 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- α 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- κ 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- α , interleukin-1 β 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 (NHAE) 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

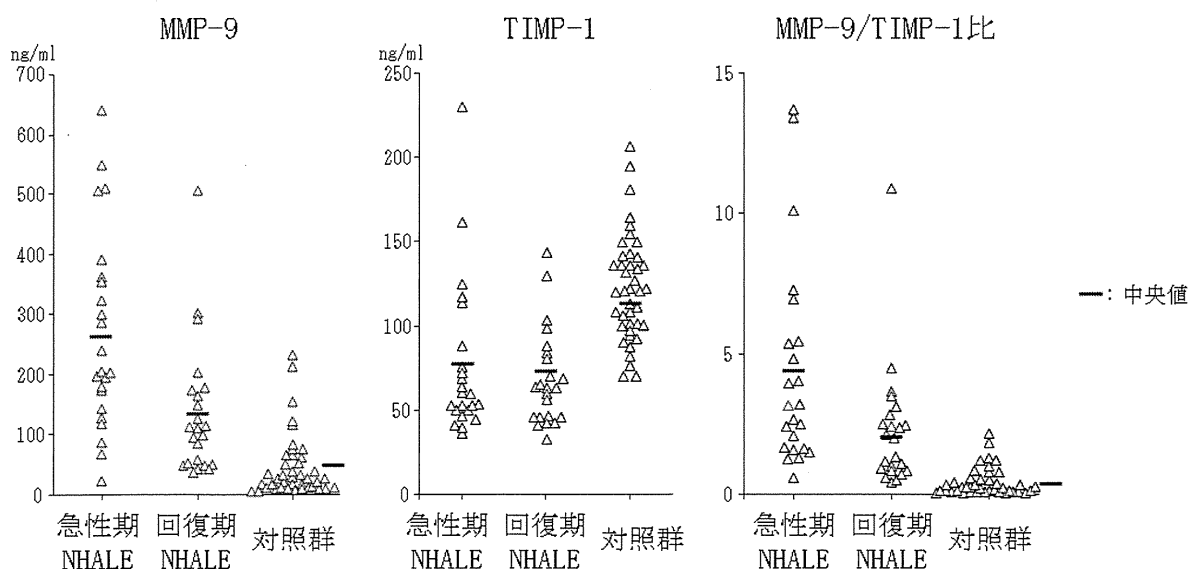
非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症 (NHAE) 23 例 (男性 6 例、女性 17 例; 15~79 歳、中央値 32 歳) と正常対照群として健康成人 41 例 (男性 5 例、女性 36 例; 15~78 歳、中央値 39 歳)。

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

NHAE 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 ($p < 0.001$)。NHAE 群の回復期血清においても同様の傾向だった。NHAE 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。NHAE 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樞神経系内への侵入を容易にし、中樞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)。

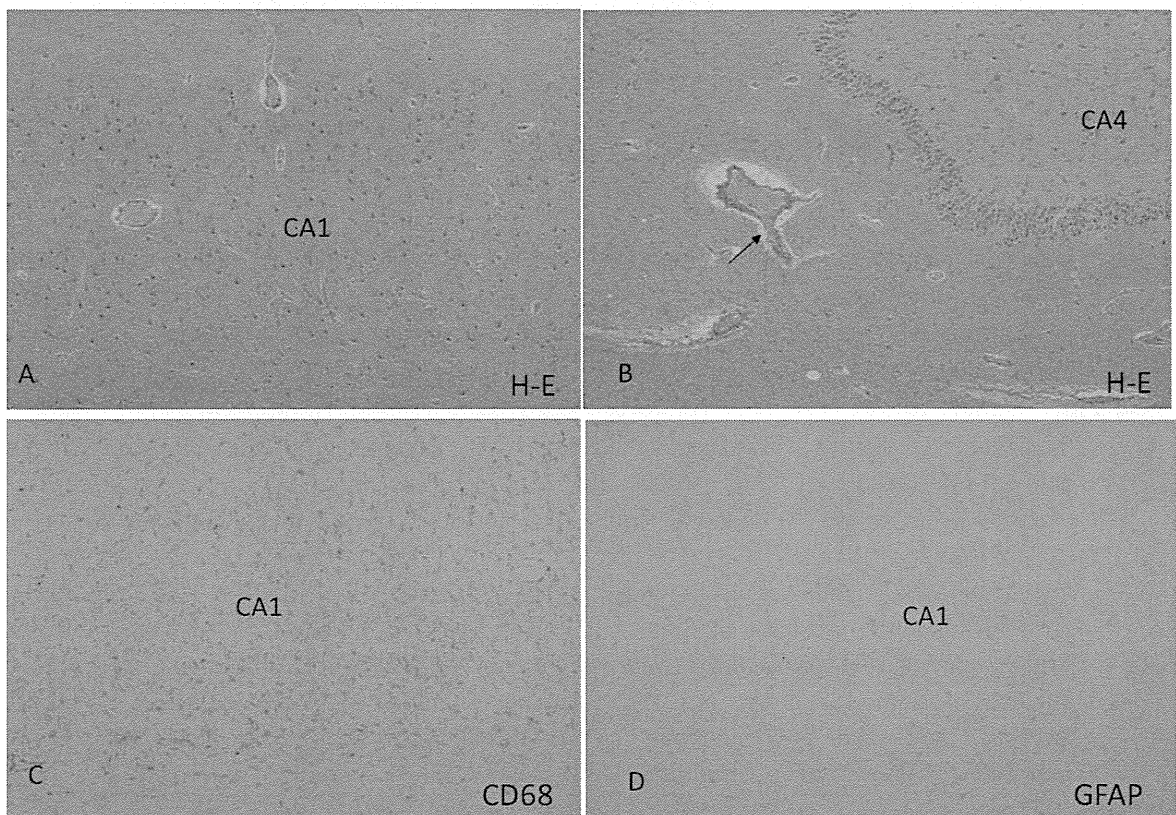


図 1. A-D: 海馬領域. A, C, D は隣接切片.

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、大脳表面や断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。

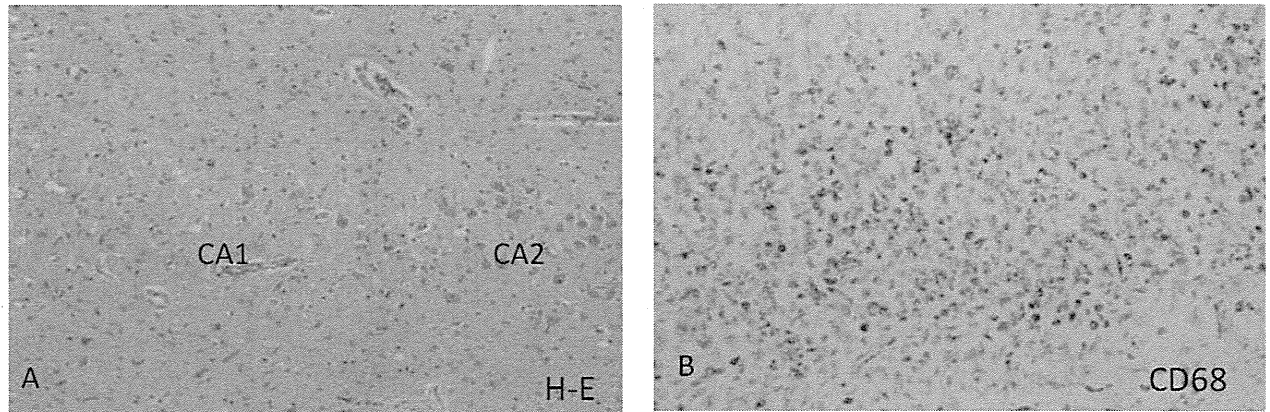


図 2. A と B は隣接切片.

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よく残存しており，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 (NHAE). *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（NHAE）

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 NPNHAE 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 NHAE 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	1	ときどき失敗(1週間に1回程度)	2	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)	1	ときどき失敗(24時間1回以下)	2	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	1	自立(用具の準備してもらってよい)				
4. 便器の使用	全介助	1	部分介助	2	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、あるいは飲み込みが飲み込めない、経管栄養)	1	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、自分で食べることもできる)	2	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	1	全介助だが、座位はとれる(1, 2人の介助を必要とする)	2	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)	3	自立(監視・指示なしに自分でベッドから椅子に移れる、またはその逆も可能)
7. 歩行	歩行不可能	1	介助必要だが、曲がり角もうまく曲がれる	2	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	1	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)	2	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	1	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)	2	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	1	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	1	週単位：週に数回発作がある	2	月単位：月に数回発作がある	3	年単位：年に数回発作がある(数年にも一回も含める)	4	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	1	精神症状はあるが日常生活は自立可能	2	精神症状はない						
知的障害	最重度 (IQ/DQ < 19)	1	重度 (IQ/DQ = 20-34)	2	中等度 (IQ/DQ = 35-49)	3	軽度 (IQ/DQ = 50-69)	4	境界 (IQ/DQ = 70-79)	5	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	1	記憶障害はあるが日常生活は自立可能	2	記憶障害はない						
運動障害	四肢麻痺	1	障害があるが自力移動可能(はいはい、はい歩きなど)	2	支えなく歩行できるが走れない	3	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]

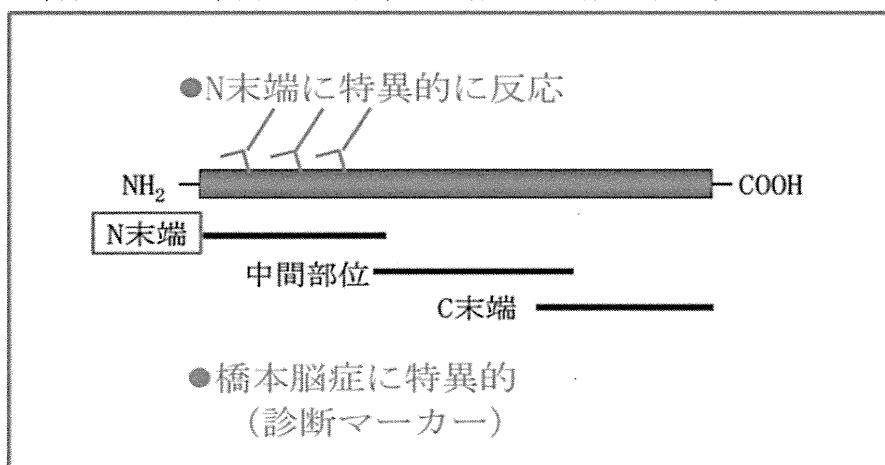
- ・出現し易い徴候：意識障害, けいれん, 認知症・精神症状, 振戦・ミオクローヌス
- ・出現しにくい徴候：末梢神経障害, 脊髄障害, 自律神経障害

[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 α -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 α -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 α -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
—傍腫瘍性辺縁系脳炎—

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NHAE）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。一方、NHAE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。昨年度、非傍腫瘍性辺縁系脳炎患者217名で既往歴を検討した結果、精神障害関連既往症が21名（10%）でみられた。このことは、NHAE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、その結果一部の患者で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、NHAE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。今回、NHAE患者のうち傍腫瘍性辺縁系脳炎患者107名で、既往歴について後方視的に資料を検討した。結果、産婦人科関連既往症が9名（8%）、精神障害関連が5名（5%）、脳炎・髄膜炎が4名（4%）、てんかんが3名（3%）みられた。傍腫瘍性辺縁系脳炎患者107名のうち12名（11%）で、脳炎発病以前に精神・神経障害の既往がみられた。精神障害関連は5%と非傍腫瘍性辺縁系脳炎患者の場合の10%と比べると少なかったが、非傍腫瘍性辺縁系脳炎患者ではみられなかった脳炎・髄膜炎、てんかんの既往がみられた。これは、傍腫瘍性辺縁系脳炎患者では非傍腫瘍性辺縁系脳炎患者より重度の神経障害の既往を生じやすい免疫学的機序の存在が示唆される。

A. 研究目的

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎（以下NHAE）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。NHAE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、NHAE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。昨年度、非傍腫瘍性辺縁系脳炎患者217名で既往歴を検討した結果、精神障害関連既往症が21名（10%）、自己免疫性関連が9名（4%）、産婦人科関連が8名（4%）みられた。このことは、NHAE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、NHAE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患者のうち傍腫瘍性辺縁系脳炎患者107名で、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、産婦人科関連既往症が9名(8%)、精神障害関連が5名(5%)、脳炎・髄膜炎が4名(4%)、てんかんが3名(3%)みられた。産婦人科関連の内訳は、妊娠中・出産直後・帝王切開4名、卵管手術2名、子宮頸癌1名、子宮筋腫手術1名、不妊治療1名だった。精神障害関連既往症の内訳は、気分障害3名、不安障害1名、摂食障害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、傍腫瘍性辺縁系脳炎患者107名のうち12名(11%)で、脳炎発病以前に精神・神経障害の既往がみられた。精神障害関連は5%と非傍腫瘍性辺縁系脳炎患者の場合の10%と比べると少なかったが、非傍腫瘍性辺縁系脳炎患者ではみられなかった脳炎・髄膜炎、てんかんの既往がそれぞれ4名(4%)と3名(3%)でみられた。これは、傍腫瘍性辺縁系脳炎患者では非傍腫瘍性辺縁系脳炎患者より重度の神経障害の既往を生じやすい免疫学的機序の存在が示唆される。

いずれにしてNHALE発病以前からみられるこれらの精神・神経障害の既往に、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. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
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

てんかん精神病と抗グルタミン酸受容体抗体の関連の検討

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

てんかんには幻覚、妄想などの精神病症状、うつ症状、不安症状など様々な精神症状が出現するが、その機序は不明である。一方、近年、非ヘルペス性辺縁系脳炎においてグルタミン酸受容体に対する自己抗体が見いだされ、その精神症状発現に抗グルタミン酸受容体抗体の関与が推定されている。本研究の目的は、てんかんでみられる精神症状にグルタミン酸受容体自己免疫学的機序が関与する可能性を明らかにすることである。調査時の精神病症状あるいは過去の精神病症状の既往が確認できたてんかん患者23名の血清中のGluN2B-NT2 (GluR ϵ 2-NT2) 抗体、GluN2B-CT (GluR ϵ 2-CT) 抗体、GluN1-NT (GluR ζ 1-NT) 抗体、GluD2-NT (GluR δ 2-NT) 抗体をELISAにより測定し、臨床症状と比較検討した。てんかん精神病患者23名中3名 (13%) で、血清中の抗グルタミン酸受容体抗体 (GluN2B-NT2抗体、GluN2B-CT抗体、GluN1-NT抗体、GluD2-NT抗体) のいずれかが、対照血清抗体価の平均+2SD以上の高値を示した。抗体価の高かった患者で脳炎の既往はみられなかった。てんかん精神病的タイプは発作間欠期精神病で、発作後精神病はみられなかった。発病から検査までの期間が1年以内と短かった。てんかん精神病患者の一部では、急性期から亜急性期において、抗グルタミン酸受容体抗体がその病態に関与している可能性が考えられた。

A. 研究目的

てんかんには幻覚、妄想などの精神病症状、うつ症状、不安症状など様々な精神症状が出現するが、その機序は不明である。一方、辺縁系脳炎では発病時および経過中に精神症状がみられることが多い。近年、非ヘルペス性辺縁系脳炎においてグルタミン酸受容体に対する自己抗体が見いだされ、精神症状発現にグルタミン酸受容体自己免疫学的機序の関与が推定されている。本研究の目的は、てんかんでみられる精神症状にグルタミン酸受容体自己免疫学的機序が関与する可能性を明らかにすることである。

B. 研究方法

対象は、静岡てんかん・神経医療センター

に入院中、Structured Clinical Interview for DAM-IV Axis I Disorders (SCID-I) で、調査時の精神病症状あるいは過去の精神病症状の既往が確認できたてんかん患者23名である。対象患者の血清中のGluN2B-NT2 (GluR ϵ 2-NT2) 抗体、GluN2B-CT (GluR ϵ 2-CT) 抗体、GluN1-NT (GluR ζ 1-NT) 抗体、GluD2-NT (GluR δ 2-NT) 抗体をELISAにより測定し (高橋, 2013)、臨床症状と比較検討した。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

対象患者23名の血清中、GluN2B-NT2抗体、GluN2B-CT抗体、GluN1-NT抗体、GluD2-NT抗

体のいずれかが対照血清（てんかん、あるいは不随意運動をもつ患者）と比較して平均+2SD以上の高値を示したのは3名（13%）（高抗体価群）だった。対象患者23名のうち、高抗体価群3名と残りの20名（正常抗体価群）の臨床特徴を比較すると、高抗体価群は男性2名、女性1名、平均年齢38歳に対し、正常抗体価群は男性10名、女性10名、平均年齢40歳だった。てんかん症候群分類は、高抗体価群は症候性部分てんかん2名と特発性全般てんかん1名に対し、正常抗体価群は症候性部分てんかん19名と特発性全般てんかん1名だった。脳炎の既往は、高抗体価群は0名、正常抗体価群は4名だった。外傷、脳腫瘍、脳外科手術などの既往は、高抗体価群は0名、正常抗体価群は5名だった。てんかん精神病のタイプは、高抗体価群は発作間欠期精神病3名、正常抗体価群は発作間欠期精神病14名、発作後精神病6名だった。精神病発症から検査時までの期間は、高抗体価群は平均7か月（6か月～9か月）に対し、正常抗体価群は平均7年（1か月～24年）だった。高抗体価群の女性1名では骨盤MRIを施行したが卵巣病変はみられなかった。

D. 考察

これまでの報告では、若年女性の原因不明の初発てんかんにおいて、19名中5名でNMDA型グルタミン酸受容体に対する自己抗体がみられ、うち4名は精神症状を呈した（Niehusmann P, 2009）。一方、統合失調症、統合失調感情障害患者51名中4名でNMDA型グルタミン酸受容体に対する自己抗体がみられたが、うち2名はてんかん発作を呈した（Tsutsui K, 2012）。しかし、これまで、てんかん精神病患者を対象とした抗グルタミン酸

受容体抗体に関する研究はない。

本研究では、てんかん精神病患者23名中3名（13%）で、血清中の抗グルタミン酸受容体抗体（GluN2B-NT2抗体、GluN2B-CT抗体、GluN1-NT抗体、GluD2-NT抗体）のいずれかが、対照血清抗体価の平均+2SD以上の高値を示した。いずれの患者も脳炎の既往はみられなかった。てんかん精神病のタイプは発作間欠期精神病で、発作後精神病はみられなかった。また、抗体価の高かった患者は発病から検査までの期間が1年以内と短かった。

てんかん精神病の一部で急性期から亜急性期において、抗グルタミン酸受容体抗体がその病態に関与している可能性が考えられた。

E. 結論

てんかん精神病の病態に、グルタミン酸受容体自己免疫学的が関与している可能性が考えられた。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
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

NMDA型GluR抗体陽性非傍腫瘍性非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の早期診断
：先行症状期血液検査値の検討

主任研究者 高橋 幸利^{1, 2, 3}

独立行政法人国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター副院長

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NMDA型GluR抗体陽性非傍腫瘍性NHALE42例の先行症状期の臨床検査値を、性年齢を合わせた感染症対照42例、対照42例と比較検討した。

【結果】赤血球数は、感染症対照（ $p < 0.03$ ）、対照（ $p < 0.05$ ）に比べて有意に高値であったが、発病前の日数とは明らかな関係は認めなかった。リンパ球数は感染症対照（ $p < 0.01$ ）、対照（ $p < 0.01$ ）に比べて有意に低値で、発病日に向けて低下する傾向を認めた。血小板数は感染対照（ $p < 0.05$ ）や対照（ $p < 0.01$ ）より有意に低値であった。アルブミン濃度は感染症対照と比べて有意差がなかったが、対照（ $p = 0.01$ ）より有意に低値で、発病日に向けて低下する傾向を認めた。CRPは、発病日に向けて増加する傾向を認め、対照（ $p < 0.02$ ）より有意に高値であったが、感染症対照（ $p < 0.01$ ）より有意に低かった。IgG（ $p < 0.02$ ）、IgM（ $p < 0.01$ ）は対照より有意に高値であったが、感染症対照とは有意差がなかった。IgAは感染症対照（ $p < 0.03$ ）や対照（ $p < 0.01$ ）より有意に高値であったが、発病日との明らかな関係は認めなかった。

【結論】先行症状期には、リンパ球・血小板の減少、IgA高値、CRPの比較的低値が特徴として見られ、早期診断に繋がる可能性がある。リンパ球、血小板からのNMDA型GluRが抗原となってNMDA型GluR抗体のブースターをもたらしている可能性が強く、今後の治療戦略に生かしたい。

研究協力者：東本和紀¹⁾、吉富晋作¹⁾、渡辺陽和¹⁾、植田佑樹¹⁾、山口解冬¹⁾、那須裕郷¹⁾、大谷英之¹⁾、池田浩子¹⁾、今井克美¹⁾、重松秀夫¹⁾（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、3静岡県立大学薬学部）

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樞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N

MDAR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NHAE発病リスク診断、NHAE発病予防、早期診断治療を可能にしたい（図1）。

2012年度研究では、NHAE207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、上気道炎などの中枢神経系以外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。

2013年度は、NHAEの先行症状期の臨床検査値を検討し、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症例の中で、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、④NMDA型グルタミン酸受容体の内のGluN2BのN末（GluN2B-NT2）に対する髄液抗体（ELISA）陽性症例で、卵巣奇形腫も含めて腫瘍の合併のない症例（非傍腫瘍性NHAE）42例を対象とした（図2）。感染症対照は、てんかん患者で感染症状を呈した年齢性をNPNHAEに合わせた42例、対照は年齢性を合わせた感染のないてんかん小児と健康成人42例を用いた。

【方法】非傍腫瘍性NHAE症例の先行症状期、感染症対照、対照の臨床検査値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：非傍腫瘍性NHAEの42例（男17、女25例）は4-66歳に分布、20-49歳では女性が60%以上を占め、脳炎症状出現前（平均±SD） -3.1 ± 2.5 （-10から0）日のデータを用いた。

非傍腫瘍性NHAEの赤血球数は、感染症対照（ $p < 0.03$ ）、対照（ $p < 0.05$ ）に比べて有意に高値であったが、発病前の日数とは明らかな関係は認めなかった。非傍腫瘍性NHAEのHb濃度は有意差がなかった（図3）。

非傍腫瘍性NHAEの白血球数は、対照（ $p < 0.04$ ）に比べて有意に高値であったが感染症対照と有意差がなく、発病日に向けて増加する傾向を認めた。リンパ球数は感染症対照（ $p < 0.01$ ）、対照（ $p < 0.01$ ）に比べて有意に低値で、発病日に向けて低下する傾向を認めた。好中球数は、対照（ $p < 0.01$ ）に比べて有意に高値であったが感染症対照と有意差がなく、発病日に向けて増加する傾向を認めた。血小板数は感染対照（ $p < 0.05$ ）や対照（ $p < 0.01$ ）より有意に低値であった。

非傍腫瘍性NHAEのAST、ALT、LDHは感染対照や対照と有意差はなかった。アルブミン濃度は感染症対照と比べて有意差がなかったが、対照（ $p = 0.01$ ）より有意に低値で、発病日に向けて低下する傾向を認めた（図4）。

非傍腫瘍性NHAEのCRPは、発病日に向けて増加する傾向を認め、対照（ $p < 0.02$ ）より有意に高値であったが、感染症対照（ $p < 0.01$ ）より有意に低かった（図5）。IgGは感染症対照と比べて有意差がなかったが、対照（ $p < 0.02$ ）より有意に高値であった。発病日との明らかな関係は認めなかった。IgMは感染症対照と比べて有意差がなかったが、対照（ $p < 0.01$ ）より有意に高値であった。発病日との明らかな関係は認めなかった。IgAは感染

症対照 ($p < 0.03$) や対照 ($p < 0.01$) より有意に高値であったが、発病日との明らかな関係は認めなかった。

D. 考察

今回の42例の非傍腫瘍性NHALEの検討では、赤血球は、感染症対照 ($p < 0.03$)、対照 ($p < 0.05$) に比べて有意に高値であったが、発病前の日数とは明らかな関係は認めず、Hb濃度は有意差がなかったことから、病態と関係する意味のある変化ではないと推測した。

白血球数全体では発病に向けて増加していく傾向があり、対照より有意に増加していたが、感染症対照とは有意差がなかった。一方、リンパ球数は感染症対照、対照に比べて有意に低値で、発病日に向けて低下する傾向を認め、好中球数は対照との間に有意差があったが感染症対照とは有意差がなかった。以上より白血球の中のリンパ球がより強く減少することが非傍腫瘍性NHALEの先行症状期の特徴と考えられた。リンパ球の減少はリンパ球の細胞死によると思われる、リンパ球に発現するNMDA型GluRの破碎、抗原提示となっている可能性がある。その結果として、NMDA型GluR抗体にブースターがかかる可能性がある(図1)。血小板数も感染症対照や対照より有意に低値であり、リンパ球と同じく、より強く減少することが非傍腫瘍性NHALEの先行症状期の特徴と考えられた。血小板の減少は、血小板に発現するNMDA型GluRの破碎、抗原提示となっている可能性がある。その結果として、リンパ球と同じくNMDA型GluR抗体にブースターがかかる可能性がある(図1)。

アルブミン濃度は、感染症対照とは有意差がなかったが、対照より有意に低値で、発病日に向けて低下する傾向を認め、先行症状期から血液脳関門の破綻があり、アルブミンが血中から中枢神経系へシフトしていることを示唆しているかもしれない。我々の2012年度研究で、NHALE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ていて、この無菌性髄膜炎の時期

にアルブミンが低下し始めているかもしれない。今後の検討が必要である。

非傍腫瘍性NHALEのCRPは、対照より有意に高値で、発病日に向けて増加する傾向を認めたが、感染症対照より有意に低く、CRPが産生されにくい特徴を有する可能性がある。IL-1 β 、IL-6、TNF- α などの関与が先行症状期に乏しいことを示唆する可能性がある。

非傍腫瘍性NHALEのIgG、IgM、IgAは対照より有意に高値であったが、感染対照と有意差があったのはIgAのみであった。通常の感染症に比べてIgAの反応が強いことが、先行症状期の特徴と思われる。IL-5やTGF- β の関与が強い可能性がある。

E. 結論

NMDA型GluR抗体陽性の非傍腫瘍性NHALE患者の先行症状期には、リンパ球、血小板の減少、IgA高値、CRPの比較的低値が特徴として見られた。これらのマーカーが早期診断に繋がる可能性がある。そのような場合には髄液検査、MRI検査を検討する必要がある。リンパ球、血小板からのNMDA型GluRが抗原となっている可能性が強く、今後の治療戦略に生かしたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ryuta Kinno, Yukitoshi Takahashi, et al., Cerebellar symptoms in a case of acute limbic encephalitis associated with autoantibodies to glutamate receptors $\epsilon 2$ and $\delta 2$. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2013; 115(4): 481-3.
2. Daisuke Usui, Yukitoshi Takahashi, et al., Interstitial Duplication of 2q32.1-q33.3 in a Patient With Epilepsy, Developmental Delay, and Autistic Behavior, *Am J Med Genet Part A* 161A:1078-1084.
3. Yoshiaki Yamamoto, Yukitoshi Takahashi, et al., Risk factors for hyperammonemia in pediatric epilepsy patients, *Epilepsia* 2013; 54(6): 983-989.
4. Yukitoshi Takahashi, et al., Immunomodulatory therapy versus surgery for Rasmussen syndrome in early

- childhood, *Brain & Development*, 2013; 35: 778-785.
5. Yoshiaki Yamamoto, Yukitoshi Takahashi, et al., Influence of CYP2C19 polymorphism and concomitant antiepileptic drugs on serum clobazam and N-desmethyl-clobazam concentrations in patients with epilepsy, *Therapeutic Drug Monitoring*, 2013; 35(3): 305-312.
 6. Taiki Kambe, Yukitoshi Takahashi, et al., A mild form of adult-onset opsoclonus-myoclonus syndrome associated with anti-glutamate receptor antibodies, *JAMA Neurology*, 2013; 70(5): 654-5.
 7. Naoto Kohno, Yukitoshi Takahashi, et al., A discrepancy between the clinical course and magnetic resonance imaging in a case of non-herpetic acute limbic encephalitis, *Neurology International*, 2013; 5(2): 23-7. doi: 10.4081/ni.2013.e8. Print 2013 Jun 25.
 8. Norimichi Higurashi, Yukitoshi Takahashi, et al., PCDH19-related Female-Limited Epilepsy-Independent Clinical Entity and Differences from Dravet Syndrome, *Epilepsy Research*, 2013; 106: 191-199.
 9. Ichiro Kuki, Yukitoshi Takahashi, et al., Case report on vitamin B6 responsive epilepsy due to inherited GPI deficiency, *Neurology* 2013; 81: 1497-1469.
 10. Yukitoshi Takahashi, et al., Genetic variations of immunoregulatory genes associated with Rasmussen syndrome. *Epilepsy Research*, 2013; 107: 238-243.
 11. Emi Tabata, Yukitoshi Takahashi, et al., Immunopathological significance of ovarian teratoma in patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis, *Eur Neurol*, 2013; 71(1-2): 42-48.
 12. Chihiro Yonee, Yukitoshi Takahashi, et al., Association of acute cerebellar ataxia and human papilloma virus vaccination: a case report" in its current form for publication, *Neuropediatrics*, in press. 2013 Feb 1.
 13. Armangue T, Takahashi Y, et al., A novel treatment-responsive encephalitis with frequent opsoclonus and teratoma. *Ann Neurol*. In press.
 14. Chiba Yuhei, Takahashi Yukitoshi, et al., Lymphopenia Helps Early Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus for Patients with Psychosis as an Initial Symptom, *Psychosomatics*, in press,
 15. Hiromasa Uchizono, Yukitoshi Takahashi, et al., Acute Cerebellitis Following Hemolytic Streptococcal Infection, *Pediatr Neurol* in press.
 16. Nahoko Kaniwa, Yukitoshi Takahashi, et al., Specific HLA types are associated with anti-epileptic drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the Japanese, *Future medicine* in press.
 17. Koji Fujita, Yukitoshi Takahashi, et al., Increased interleukin-17 in the cerebrospinal fluid in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study of rapidly progressive dementia, *Journal of Neuroinflammation*, in press.
 18. Kazushi Miya, Yukitoshi Takahashi, et al., Anti-NMDAR autoimmune encephalitis, *Brain & Development*, in press.
 19. Rumiko Takayama, Yukitoshi Takahashi, et al., Long-term course of Dravet syndrome: a study from an epilepsy center in Japan, *Epilepsia*, in press.
 20. Aya Narita, Yukitoshi Takahashi, et al., Abnormal Pupillary Light Reflex with Chromatic Pupillometry in Gaucher disease, *Annals of Clinical and Translational Neurology*, in press.
 21. Kazuyuki Inoue, Takahashi Yukitoshi, et al., Influence of Uridine Diphosphate Glucuronosyltransferase 2B7 -161C>T Polymorphism on the Concentration of Valproic Acid in Pediatric Epilepsy Patients, *Therapeutic Drug Monitoring*, in press.
 22. Koji Fujita, Yukitoshi Takahashi, et al., Neuronal Antibodies in Creutzfeldt-Jakob Disease, *JAMA Neurology*, in press.
 23. 高橋幸利、他、編集、大槻泰介、他、稀少難治性てんかん診療マニュアル、I章 疾患概念と診断基準、Rasmussen症候群、診断と治療社、p 54-56、2013年。
 24. 高橋幸利、他、編集、大槻泰介、他、稀少難治性てんかんマニュアル、II章 診断マニュアル、免疫介在性てんかん診断マニュアル、診断と治療社、p 126-131、2013年。
 25. 高橋幸利、他、編集、大槻泰介、他、稀少難治性てんかん診療マニュアル、III章 治療マニュアル、その他の内科的治療マニュアル、診断と治療社、p 146-150、2013年。
 26. 高橋幸利、脳炎によるてんかん重積、てんかん学会編、てんかん専門医ガイドブック、診断と治療社、p p 2013年。
 27. 高橋幸利、その他の急性病態、てんかん学会編、てんかん専門医ガイドブック、診断と治療社、p p 2013年。
 28. 高橋幸利、他、てんかん、編集、山崎麻美、坂本博昭、小児脳神経外科学（改訂2版）、金芳堂、p 、2013年、印刷中。
 29. 高橋幸利、他、Antibody Update グルタミン酸受容体自己抗体、*Brain and Nerve*、2013; 65 (4) : 345-353.
 30. 木村暢佑、高橋幸利、他、小児てんかん外科 早期手術患者の発見と利点 一発達

- の観点から一、脳と発達、2013 ; 45 : 199-205.
31. 村上秀友、高橋幸利、他、伝染性単核球症に続発し髄液に抗グルタミン酸受容体 $\delta 2$ 抗体を認めた急性小脳失調症、臨床神経学、2013 ; 53 (7) : 555-558.
 32. 池上真理子、高橋幸利、他、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、2013 ; 45 : 281-287.
 33. 高橋幸利、他、GluR $\epsilon 2$ 抗体 (NR2B 抗体) - 神経疾患における意義、神経内科、2013 ; 79 (3) : 354-362.
 34. 藤井裕樹、高橋幸利、他、卵巣奇形腫を合併し抗 NMDA 受容体抗体陽性の glioblastoma の 1 例、臨床神経学、2013 ; 53 (9) : 712-715.
 35. 尾上亮、荒木勇人、高橋幸利、島筒和史、中原章徳、左半身の部分痙攣にて発症した抗 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体脳炎の 1 例、広島医学、2014 ; 67 : 51-54.
 36. 高橋幸利、他、難治性てんかんの病態を探る - 脳炎後てんかんと免疫、脳と発達、印刷中.
 37. 高橋幸利、他、てんかん - 基礎・臨床研究の最新知識 - III - 10. 抗てんかん薬の副作用、日本臨床、印刷中.
 38. 戸島 麻耶、高橋幸利、他、急性無菌性髄膜炎の経過中に局所性皮質反射性ミオクローヌスを呈し抗グルタミン酸受容体抗体が検出された 2 例、臨床神経学、印刷中.
2. 学会発表
 1. Yukitoshi Takahashi, Immunomodulatory therapy in Rasmussen syndrome, KES-JES Joint symposium, The 47th Congress of the Japan Epilepsy Society, Oct, 11-12th 2013, Kitakyushu.
 2. Mariko Ikegami, Yukitoshi Takahashi, Hiroko Ikeda, Katsumi Imai, Hideyuki Otani, Yuko Kubota, Hideo Shigematsu, Rumiko Takayama, Yukiko Mogami, Efficacy of Repeated Adrenocorticotropic Hormone Therapy in Patients with Intractable Epileptic Spasms, 30th International Epilepsy Congress, June 23rd-27th, 2013, Montreal.
 3. Yuhei Chiba, Omi Katsuse, Yukitoshi Takahashi, Makoto Yoneda, Takahiro Ikura, 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, 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013 June 25 Kyoto.
 4. Takako Fujita, Yukiko Ihara, Yuko Tomonoh, Hiroshi Ideguchi, Takahito Inoue, Yukitoshi Takahashi, Sawa Yasumoto, Shinichi Hirose, An Effective Treatment for Intractable Epilepsy associated with anti-GluR antibodies: Steroid Pulse Therapy combined with Levetiracetam, 12th Asian Oceanian Congress on Child Neurology - 14-18 September 2013, Riyadh, Saudi Arabia.
 5. Hiroyuki Fujita, Miwa Kanaoka, Midori Matsuura, Amiko Hakuta, Yukitoshi Takahashi, Michiko Aihara, Prolonged toxic epidermal necrolysis after B cell depletion therapy, 8th International Congress on Cutaneous Adverse Drug Reactions Pre-iSCAR meeting (World SCAR joint meeting), Dec. 15th 2013, Taipei.
 6. 高橋幸利、Rasmussen 症候群の病態解明から治療へ、第 3 回トランスレーショナルてんかん研究会、2013 年 5 月 17 日、新潟.
 7. 高橋幸利、山口解冬、シンポジウム「難治性てんかんの病態を探る：分子遺伝学、病理、免疫、代謝異常、画像、電気生理」、第 55 回日本小児神経学会、2012 年 5 月 29-6 月 1 日、大分.
 8. 高橋 幸利、グルタミン酸受容体に対する自己免疫が介在する神経疾患の研究、静岡県立大学薬学部大学院第 229 回月例薬学セミナー、2013 年 7 月 30 日、静岡.
 9. 高橋 幸利、抗グルタミン酸受容体抗体関連神経疾患の臨床と病態、東部神経フォーラム (研究会)、2013 年 9 月 20 日、東京.
 10. 高橋幸利、非ヘルペス性辺縁系脳炎の最新知識、第 18 回日本神経感染症学会ランチョンセミナー、2013 年 10 月 12 日、宮崎.
 11. 高橋 幸利、難治てんかんの病態研究と新規治療、第 47 回埼玉てんかん懇話会、2013 年 10 月 24 日、大宮.
 12. 高橋 幸利、免疫介在性神経疾患、第 45 回日本小児感染症学会総会・学術集会、2013 年 10 月 26-27 日、札幌.
 13. 高橋幸利、グルタミン酸受容体に対する免疫反応の関与する脳炎・てんかん、第 39 回 東京てんかんフォーラム、2013 年 11 月 12 日、東京.
 14. 高橋幸利、ビデオ講習：NMDAR 抗体脳炎、第 25 回 日本神経免疫学会学術集会、2013 年 11 月 27 日-29 日、下関市.
 15. 平本恵子、山中正美、六車一樹、西野繁樹、山田那々恵、高野眞紀、藤本純子、高橋幸利、田中恒夫、くも膜下出血および二次性正常圧水頭症治療後に発症したラスムッセン脳炎の一例、第 75 回日本脳神経外科学会中国四国支部会、2013 年 4 月 6-7 日、下関.
 16. 高橋幸利、植田佑樹、保立麻美子、山口解冬、那須裕郷、高山留美子、大谷英之、池田浩子、今井克美、重松秀夫、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、第 116 回日本小児科学会学術集会、2013 年 4 月 19-21 日、広島.

17. 植田佑樹、高橋幸利、保立麻美子、山口解冬、那須裕郷、高山留美子、大谷英之、池田浩子、今井克美、重松秀夫、ステロイドパルス療法が奏功した、傍感染性基底核脳炎の一例、第116回日本小児科学会学術集会、2013年4月19-21日、広島。
18. 柴田晶美、増田俊樹、森麻美、吉岡誠一郎、高橋幸利、サイトメガロウイルス (CMV) 感染を契機に発症した抗グルタミン酸受容体 $\delta 2$ および $\epsilon 2$ 抗体陽性の急性小脳失調症の1例、第116回日本小児科学会学術集会、2013年4月19-21日、広島。
19. 辻健史、谷口顕信、渡邊由香利、松沢麻衣子、林誠司、加藤徹、近藤勝、長井典子、早川文雄、高橋幸利、抗グルタミン酸受容体抗体が陽性の慢性小脳炎の1例、第116回日本小児科学会学術集会、2013年4月19-21日、広島。
20. 寺師英子、二宮崇仁、芳野三和、井浦広貴、岡本友樹、城尾正彦、高橋保彦、高橋幸利、Guillain-Barre 症候群を契機に発症した辺縁系脳炎の一例、第116回日本小児科学会学術集会、2013年4月19-21日、広島。
21. 三月田 葉子、中村 雅之、高取 由紀子、鮫島 稔弥、中山 龍次郎、坂口 夏海、鮫島 三恵子、倉野 裕、春日井 基文、川池 陽一、渡邊 修、高嶋 博、堂地 勉、高橋 幸利、田中 恵子、佐野 輝、精神症状が前景に立った疑診例を含む自己抗体介在性辺縁系脳炎6症例、第109回日本精神神経学会、2013年5月23-25日、福岡
22. 美根 潤、横山桃子、南 憲明、堀江昭好、岸 和子、山口清次、高橋幸利、島根大学小児科で経験した小児非ヘルペス性辺縁系脳炎3例の臨床的特徴、第55回日本小児神経学会、2013年5月30-6月1日、大分。
23. 榎原崇文、大塚敬太、河野安宣、高橋幸利、田中恵子、嶋緑倫、Levetiracetamの併用が有効であった抗NMDAR抗体陽性難治頻回部分発作重積型急性脳炎(AERRPS)の1例、第55回日本小児神経学会、2013年5月30-6月1日、大分。
24. 宮一志、原井朋美、宮脇利男、高橋幸利、森寿、培養細胞を用いたNMDA型グルタミン酸受容体に対する自己抗体測定の見込み、第55回日本小児神経学会、2013年5月30-6月1日、大分。
25. 井原由紀子、友納優子、藤田貴子、井手口博、井上貴仁、安元佐和、高橋幸利、廣瀬伸一、タクロリムスが有効だった抗GluR抗体陽性の非ヘルペス性急性辺縁系脳炎反復症例、第55回日本小児神経学会、2013年5月30-6月1日、大分。
26. 西里ちづる、高橋幸利、ステロイドパルス治療により脱力発作が消失したミオクローニー失立てんかんの一例、第55回日本小児神経学会、2013年5月30-6月1日、大分。
27. 藤田貴子、井原由紀子、二之宮信也、友納優子、井手口博、井上貴仁、高橋幸利、廣瀬伸一、安元佐和、当院で経験した脳炎・脳症における抗グルタミン酸レセプター抗体の検討、第55回日本小児神経学会、2013年5月30-6月1日、大分。
28. 宮内彰彦、山形崇倫、中山佐与、門田行史、森雅人、福田冬季子、杉江秀夫、高橋幸利、桃井真里子、シクロホスファミド、リツキシマブ併用療法が有効であった抗NMDA受容体脳炎小児例、第55回日本小児神経学会、2013年5月30-6月1日、大分。
29. 谷口祐子、山形崇倫、森 雅人、門田行史、池田尚広、宮内彰彦、高橋幸利、桃井真里子、抗NMDA受容体脳炎7例の臨床的検討、第55回日本小児神経学会、2013年5月30-6月1日、大分。
30. 中西 俊人、菅 智宏、池田 徳典、田山 親吾、山下 賢、山下 太郎、前田 寧、高橋 幸利、田中 恵子、片渕 秀隆、安東 由喜雄、抗NMDA受容体脳炎症例と非脳炎症例の卵巣奇形腫とでは、MHC class Iの発現状況が異なる、第54回日本神経学会学術大会、2013年5月30-6月1日、東京。
31. 藤田浩司、松井尚子、高橋幸利、岩崎靖、吉田眞理、湯浅龍彦、和泉唯信、梶龍兒、孤発性Creutzfeldt-Jakob病における髄液IL-17上昇、第54回日本神経学会学術大会、2013年5月30-6月1日、東京。
32. 河村吉紀、井平 勝、高橋幸利、松田一己、吉川哲史、内側側頭葉てんかんにおけるHHV-6B関与の検討、第28回ヘルペスウイルス研究会 2013年5月30日、淡路。
33. 並木薫、山田隆司、中武大志、徳永拓也、宇城敏秀、松田裕、河野次郎、高橋幸利、雨田立憲、橋口浩志、抗NMDA受容体抗体脳炎と診断した若年女性の一例、第69回宮崎県精神科医会懇話会、2013年6月1日、宮崎。
34. 池田智香子、横田修、森本展年、本田肇、流王雄太、大島悦子、岸本由紀、長尾茂人、高木学、寺田整司、山下徹、渡辺修、高橋幸利、阿部康二、内富庸介、記憶障害と痙攣で発症した抗VGKC抗体陽性辺縁系脳炎の一例、第28回日本老年精神医学会、2013年6月4-6日、大阪。
35. 竹田津原野、坂倉真実、坂田宏、高橋幸利、観察者により変化する歩行障害、行動異常から転換性障害と診断されていた、非ヘルペス性辺縁系脳炎の6歳男児例、日本小児救急医学会学術集会、2013年6月14日～15日、沖縄。
36. 池田尚広、門田行史、英雅世、宮内彰彦、森雅人、杉江秀夫、高橋幸利、渡辺英寿、山形崇倫、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎後に脱力発作を来した1例、第7回日本てんかん学会関東甲信越地方会、2013年6月15日、東京。
37. 山岡祐衣、村上智美、奥村良法、渡邊誠司、愛波秀男、高橋幸利、小脳失調以外の所見が乏しく診断に苦慮した、オプソクローヌス・ミオクローヌス症候群の1例、第59回静岡小児神経研究会、2013年6月22日、浜松。