

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ryuta Kinno, Takahiro Yamazaki, Masahiro Yamamoto, <u>Yukitoshi Takahashi,</u> 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	115(4)	481-483	2013
Daisuke Usui, Shino Shimada, Keiko Shimojima, Midori Sugawara, Hajime Kawasaki, Hideo Shigematu, <u>Yukitoshi Takahashi,</u> Yushi Inoue, Katsumi Imai, Toshiyuki Yamamoto	Interstitial Duplication of 2q32.1-q33.3 in a Patient With Epilepsy, Developmental Delay, and Autistic Behavior.	American Journal of Medical Genetics Part A	161A	1078-1084	2013
Yoshiaki Yamamoto, <u>Yukitoshi Takahashi,</u> Katsumi Imai, Nobuyuki Mishima, Rei Yazawa, Kazuyuki Inoue, Kunihiko Itoh, Yoshiyuki Kagawa, Yushi Inoue	Risk factors for hyperammonemia in pediatric patients with epilepsy.	Epilepsia	54(6)	983-989	2013
<u>Yukitoshi Takahashi,</u> Etsuko Yamasaki, Jun Mine, Yuko Kubota, Katsumi Imai, Yukiko 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.	35	778-785	2013
Yoshiaki Yamamoto, <u>Yukitoshi Takahashi,</u> 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.	35(3)	305-312	2013
Taiki Kambe, <u>Yukitoshi Takahashi,</u> Yoshiaki Furukawa	A mild form of adult-onset opsoclonus-myoclonus syndrome associated with antiglutamate receptor antibodies.	JAMA Neurology.	70(5)	654-655	2013

Naoto Kohno, Yuko Kawakami, Chizuko Hamada, Genya Toyoda, Hirokazu Bokura, Shuhei Yamaguchi, <u>Yukitoshi Takahashi</u>	A discrepancy between clinical course and magnetic resonance imaging in a case of non-herpetic acute limbic encephalitis.	Neurology International.	5 (2)	23-27	2013
Norimichi Higurashi, Mai Nakamura, Masaharu Ohfu, Masako Sakauchi, Yuji Sugawara, Mitsuhiro Kato, Daisuke Usui, Yukiko Mogami, Yumi Fujiwara, Tomoshiro Ito, Hiroko Ikeda, <u>Yukitoshi Takahashi</u> , Megumi Nukui, Tomoko Kirino, Yuko Tomonoh, Takahito Inoue, Kyoko Takano, Takeshi Inoue, Syuichi Shimakawa, Shinichi Hirose	PCDH19-related Female-Limited Epilepsy—Independent Clinical Entity and Differences from Dravet Syndrome.	Epilepsy Research	106	191-199	2013
<u>Yukitoshi Takahashi</u> , Yukiko Mogami, June Mine, Katsumi Imai, Yasumichi Koide, Kazumi Matsuda, Noriyuki Akasaka, Takashi Konishi, Atsushi Imamura, Yushi Inoue	Genetic variations of immunoregulatory genes associated with Rasmussen syndrome.	Epilepsy Research.	107	238-243	2013
Ichiro Kuki, <u>Yukitoshi Takahashi</u> , Shin Okazaki, Hisashi Kawawaki, Eiji Ehara, Norimitsu Inoue, Taroh Kinoshita, Yoshiko Murakami	Case report on vitamin B6-responsive epilepsy due to inherited GPI deficiency.	Neurology	81	1467-1469	2013
Emi Tabata, Masanori Masuda, Makoto Eriguchi, Masatoshi Yokoyama, <u>Yukitoshi Takahashi</u> , Keiko Tanaka, Motohiro Yukitake, Etuo Horikawa, Hideo Hara.	Immunopathological significance of ovarian teratoma in patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis.	Eur Neurol.	71(1-2)	42-48	2014
Ishikawa Y, Ikeda K, Murata K, Hirayama T, Takazawa T, Yanahihashi M, Kano O, Kawabe K, <u>Takahashi Y</u> , Iwasaki Y	Ophthalmoplegia and Flaccid Paraplegia in a Patient with Anti-NMDA Receptor Encephalitis : A Case Report and Literature Review.	Intern Med.	52(24)	2811-2815	2013

Chihiro Yonee, Mitsuo Toyoshima, Yoshihiro Maegaki, Shou Hashiguchi, Yuichi Kodama, <u>Yukitoshi Takahashi</u> , Susumu Kusunoki, Yoshifumi Kawano	Association of acute cerebellar ataxia and human papilloma virus vaccination: a case report" in its current form for publication.	Neuropediatrics	44(5)	265-267	2013
Hiromasa Uchizono, Tadashi Iwasa, Hidemi Toyoda, <u>Yukitoshi Takahashi</u> , Yoshihiro Komada	Acute Cerebellitis Following Hemolytic Streptococcal Infection.	Pediatric Neurology	49(6)	497-500	2013
Aya Narita, Kentarou Shirai, Norika Kubota, Rumiko Takayama, <u>Yukitoshi Takahashi</u> , Takanori Onuki, Chikahiko Numakura, Mitsuhiro Kato, Yusuke Hamada, Norio Sakai, Atsuko Ohno, Maya Asami, Shoko Matsushita, Anri Hayashi, Tomohiro Kumada, Tatsuya Fujii, Asako Horino, Takeshi Inoue, Ichiro Kuki, Ken Asakawa, Hitoshi Ishikawa, Koyo Ohno, Yoko Nishimura, Akiko Tamasaki, Yoshihiro Maegaki, Kousaku Ohno	Abnormal Pupillary Light Reflex with Chromatic Pupillometry in Gaucher disease.	Annals of Clinical and Translational Neurology	1(2)	135-140	2014
Mori D, Ranawaka U, Yamada K, Rajindrajith S, Miya K, Perera H K, Matsumoto T, Dassanayake M, Mitui MT, <u>Mori H</u> , Nishizono A, Söderlund-Venermo M, Ahmed K.	Human bocavirus in patients with encephalitis, Sri Lanka, 2009-2010.	Emerg Infect Dis.	19(11)	1859-1862	2013
Horio M, Ishima T, Fujita Y, Inoue R, <u>Mori H</u> , Hashimoto K.	Decreased levels of free D-aspartic acid in the forebrain of serine racemase (Srr) knock-out mice.	Neurochem Int.	May; 62(6)	843-847	2013
Horio M, <u>Mori H</u> , Hashimoto K.	Is D-cycloserine a prodrug for D-serine in the brain?	Biol Psychiatry.	Jun15; 73(12)	e33-34.	2013
Hata Y, <u>Mori H</u> , Tanaka A, Fujita Y, Shimomura T, Tabata T, Kinoshita K, Yamaguchi Y, Ichida F, Kominato Y, Ikeda N, Nishida N.	Identification and characterization of a novel genetic mutation with prolonged QT syndrome in an unexplained postoperative death.	Int. J. Legal Med.	128	105-115	2014

Koji Fujita, Naoko Matsui, <u>Yukitoshi Takahashi</u> , Yasushi Iwasaki, Mari Yoshida, Tatsuhiko Yuasa, Yuishin Izumi, Ryuji Kaji	Increased interleukin-17 in the cerebrospinal fluid in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study of rapidly progressive dementia.	Journal of Neuroinflammation.	10	135	2013
Chiba Yuhei, Katsuse Omi, Fujishiro Hiroshige, Kamada Ayuko, Saito Tomoyuki, Ikura Takahiro, <u>Takahashi Yukitoshi</u> , Kunii Misako, Takeno Mitsuhiro Hirayasu Yoshio	Lymphopenia Helps Early Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus for Patients with Psychosis as an Initial Symptom.	Psychosomatics			in press
Armangue T, Titulaer MJ, Sabater L, Pardo-Moreno J, Gresa-Arribas N, Barbero-Bordallo N, Kelley GR, Kyung-HaN, Takeda A, Nagao T, <u>Takahashi Y</u> , Lizcano A, Carr AS, Graus F, Dalmau J	A novel treatment-responsive encephalitis with frequent opsoclonus and teratoma.	Annals of Neurology		Apr 24	in press
Nahoko Kaniwa, Emiko Sugiyama, Yoshiro Saito, Kouichi Kurose, Keiko Maekawa, Ryuichi Hasegawa, Hirokazu Furuya, Hiroko Ikeda, <u>Yukitoshi Takahashi</u> , Masaaki Muramatsu, Masahiro Tohkin, Takeshi Ozeki, Taisei Mushiroda, Michiaki Kubo, Naoyuki Kamatani, Masamichi Abe, Akiko Yagami, Mayumi Ueta, Chie Sotozono, Shigeru Kinoshita, Zenro Ikezawa, Kayoko Matsunaga, Michiko Aihara	Specific HLA types are associated with anti-epileptic drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the Japanese.	Future medicine			in press
Kazushi Miya, <u>Yukitoshi Takahashi</u> , <u>Hisashi Mori</u>	Anti-NMDAR autoimmune encephalitis.	Brain & Development			in press

Rumiko Takayama, Tateki Fujiwara, Hideo Shigematsu, Katsumi Imai, <u>Yukitoshi Takahashi</u> , Kazuhiro Yamakawa, Yushi Inoue	Long-term course of Dravet syndrome: a study from an epilepsy center in Japan.	Epilepsia				in press
Kazuyuki Inoue, Suzuki Eri, Yazawa Rei, Yamamoto Yoshiaki, Takahashi Toshiki, <u>Takahashi Yukitoshi</u> , Imai Katsumi, Koyama Seiichi, Inoue Yushi, Tsuji Daiki, Hayashi Hideki, Itoh Kunihiko	Influence of Uridine Diphosphat Glucuronosyltransferase 2B7 – 161C>T Polymorphism on the Concentration of Valproic Acid in Pediatric Epilepsy Patients.	Therapeutic Drug Monitoring				in press
Koji Fujita, Keiko Tanaka, <u>Yukitoshi Takahashi</u>	Neuronal Antibodies in Creutzfeldt–Jakob Disease.	JAMA Neurology				in press
Inoue R, Yoshihisa Y, Tojo Y, Okamura C, Yoshida Y, Kishimoto J, Luan X, Watanabe M, Mizuguchi M, Nabeshima Y, Hamase K, Matsunaga K, Shimizu T, <u>Mori, H.</u>	Localization of serine racemase and its role in the skin.	Journal of Investigative Dermatology				in press
村上秀友、飯島昭二、河村 満、 <u>高橋幸利</u> 、市川博雄	伝染性単核球症に続発し脳脊髄液に抗グルタミン酸受容体δ2抗体をみとめた急性小脳失調症.	臨床神経学	53(7)	555-558	2013	
池上真理子、 <u>高橋幸利</u> 、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	45	281-287	2013	
<u>高橋幸利</u> 、西村成子、高尾恵美子、笠井理沙、平松宏実	GluRε2 抗体 (NR2B 抗体) -神経疾患における意義.	神経内科	79(3)	354-362	2013	
藤井裕樹、竹田育子、久保智司、柚木太淳、佐藤恒太、高松和弘、田中恵子、 <u>高橋幸利</u> 、栗山勝	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	53(9)	712-715	2013	
尾上亮、荒木勇人、 <u>高橋幸利</u> 、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	67	51-54	2014	
井上蘭、 <u>森寿</u>	海馬におけるD-セリンの役割.	Clinical Neuroscience	31(12)	1409-1410	2013	
Thorbecke R、井上有史、久保田英幹、 <u>西田拓司</u>	Rupprecht Thorbecke先生インタビュー：てんかん教育プログラムMOSESについて.	Epilepsy	7 (2)	53-60	2013	
<u>西田拓司</u>	第1回国際MOSESトレーナー研修報告記.	Epilepsy	7 (2)	61-65	2013	

中野友義、西田拓司、井上有史	成人てんかんの治療ガイドライン.	日精協誌	32	32-36	2013
高橋幸利、渡辺陽和、吉富晋作、東本和紀、山口解冬	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
高橋幸利、山口解冬	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
戸島麻耶、高橋幸利、他	急性無菌性髄膜脳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

2013/7080A (7/2)

厚生労働科学研究費補助金

障害者対策総合研究事業

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の前駆期-先行感
染症期の病態解明による障害防止研究

平成25年度 総括・分担研究報告書

(2/2冊)

研究代表者 高橋幸利

平成26 (2014) 年 3月

16. Rasmussen 症候群

概念

Rasmussen 症候群の概念は、1958 年に Rasmussen らが、術前には予期し得なかった限局性脳炎の組織所見を有する難治部分てんかん手術症例を 3 例報告したのが始まりである。Rasmussen 症候群は、神経症状のない健常者に何らかの先行感染症(上気道炎・急性扁頭炎など)やワクチン接種があった後に限局性に細胞傷害性 T 細胞を主役とした自己免疫性炎症が起こり、通常はてんかん発作で発病、てんかん発作(EPC など)が難治に経過、次第に片麻痺・知的障害などが出現し、半球性の萎縮が MRI で明らかとなり、適切な治療がないと“寝たきり”となる慢性進行性の疾患である(図 1)。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。脳組織診断では脳表血管の増殖、血管内皮の増殖、海綿状空隙変性、マイクログリア結節、血管周囲炎症細胞浸潤などがみられる。

診断のポイント

2005 年に Bien らはヨーロッパの知見をまとめ、表 1¹⁾の Part A のうちの 3 項目すべてを満たすか、Part B の 3 項目のうちの 2 項目を満たす場合に診断できるとした。

1. 臨床発作特徴

焦点性の発作(部分発作)が比較的頻回にあり、発作の増加とともに一側半球機能障害の症状が顕在化してくることが特徴で、片麻痺、視野狭窄、失語などが観察される。近年では早期に免疫修飾治療が導入され、一側半球機能障害の出現がみられない、あるいは遅れる症例の存在が知られてきた。

てんかん発作としては約半数の症例にみられる持続性部分てんかん(epilepsia partialis continua: EPC)が特徴で、I 指や II 指に持続性のミオクローヌスとしてみられることが多いが、顔面や舌にみられることもある。

2. 脳波

一側半球の徐波が特徴で、経過とともに徐々

に患側の徐波化等が出現し(図 2a)、進行性の本症候群を疑う。EPC における発作時脳波は棘波等の出現がみられないことが多いので注意を要する。

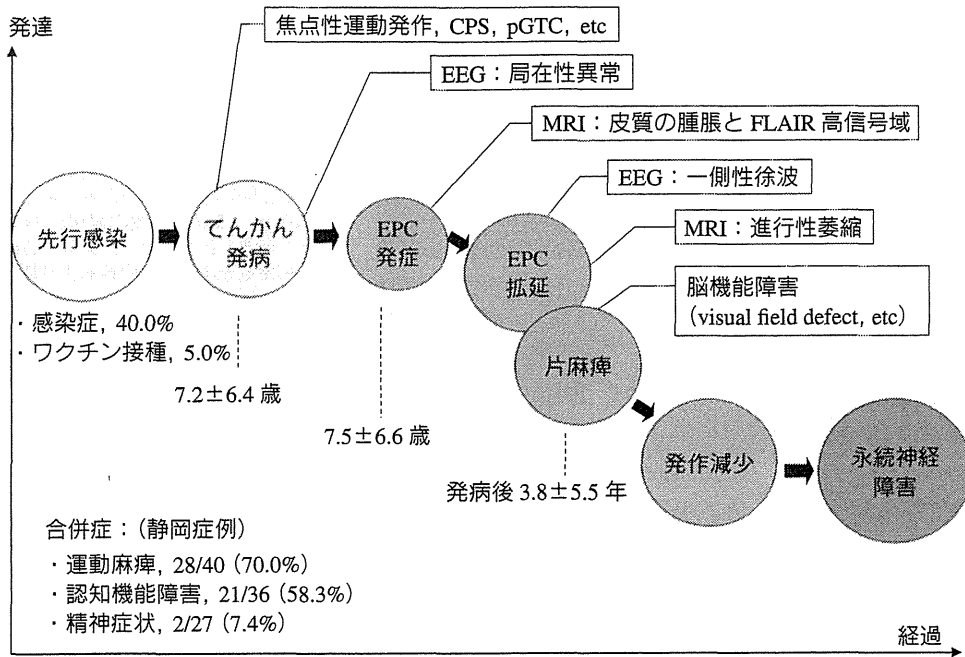
3. MRI

1) 一側焦点側の進行性萎縮性病変と、T2 または FLAIR 高信号病変、尾状核頭の高信号または萎縮などを特徴とする(図 2b~d)。

2) 急性期には、病変部の T 細胞とアストログリアの増加に対応して皮質の腫脹と T2 あるいは FLAIR 強調画像にて高信号域を、その後は進行性の萎縮病変を認めるとされている。しかし実際には種々のパターンがあり、年齢によっても進行速度が異なる²⁾。

3) 初期には FLAIR 高信号病変を認めることが多いが、明らかな MRI 病変を認めない症例もある。全経過で見ると萎縮性病変は 80% 以上に、T2 強調画像や FLAIR 画像での高信号病変も 80% 以上に出現する。

4) Rasmussen 症候群は一側性変化が有名であるが、長期に経過すると両側性の高信号病変



【図 1】 Rasmussen 症候群の臨床経過

先行感染症から平均 20.8 日でてんかんが発病し、その後特徴的の発作型である EPC が出現するまでの期間は 1.6 ± 2.5 年で、EPC が出現するのは 50% の症例である。EPC が出現しない段階の症例では本症候群の診断はむずかしい場合がある。EPC は同側他肢に拡がり、進行すると他側に拡がることもある。日単位でのてんかん発作が続き、徐々に痙性麻痺が出現し、発病後平均 3.8 年で片麻痺が明らかとなり、小児では知的障害なども顕在化する。しかし、数年以上するとてんかん発作頻度が減少し、障害が固定する時期を迎える。

EPC : epilepsia partialis continua

【表 1】 Rasmussen 症候群の診断基準

	Part A	Part B
臨床症状	・ 焦点性発作 and ・ 一側半球機能障害	・ EPC or ・ 進行性一側半球機能障害
脳波	・ 一側の徐波化 and ・ 一側に発作焦点	
MRI	・ 一側焦点性皮質萎縮 and ・ 皮質または白質：T2/FLAIR 高信号 or ・ 同側尾状核頭：高信号または萎縮	・ 進行性一側焦点性皮質萎縮
組織		・ 活性化ミクログリアと反応性グリオースを示す T 細胞優位の脳炎 ・ 多数の脳実質内マクロファージ ・ B 細胞の浸潤がない
診断	All three of A	Two of B

も 20% 程度に認められる。高信号病変の出現部位は、皮質単独 > (皮質 + 皮質下白質) > 白質単独 > (皮質 + 白質) の順に高頻度である。

5) 島回は高信号病変が出現しやすい部位である。

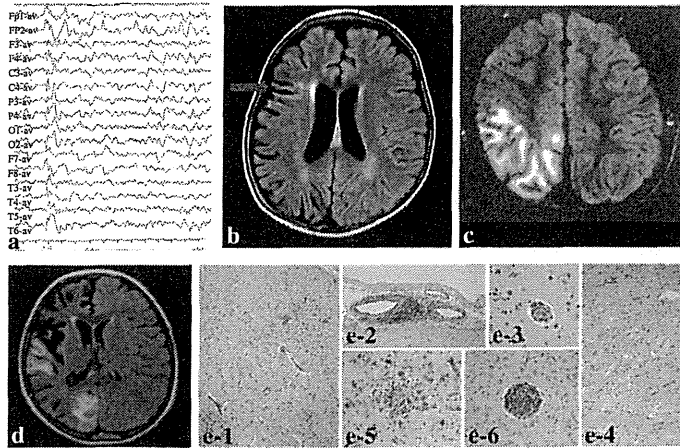
4. 脳生検等による組織所見

活性化ミクログリアと反応性グリオースを示す T 細胞優位の脳炎が特徴で、多数の

脳実質内マクロファージ浸潤があることが多く、B 細胞や形質細胞の浸潤がないことが必要である(図 2e)。

鑑別診断

難治焦点性発作(部分発作)、一側性の脳波変化、脳機能障害などを呈し、Rasmussen 症候群と鑑別を要する疾患には、皮質形成異常、結節



【図2】 Rasmussen 症候群の脳波・MRI・組織 (⇒口絵カラーp.ii)

a は一側性の徐波が出現した時期の発作間欠時脳波。b は葉脈を残すような形での皮質の限局性萎縮とその皮質下白質の軽度の FLAIR 高信号病変を示す。c は著明な皮質下白質の FLAIR 高信号病変を示す。d は皮質および尾状核頭萎縮を示す。

e-1 は脳表から脳実質にかけての概観を示す。e-2 は脳表血管の増殖を、e-3 は血管内皮の増殖を、e-4 は海綿状空胞変性を、e-5 はマイクログリア結節を、e-6 は血管周囲炎症細胞浸潤を示す (HE 染色; e-1, 2: $\times 200$, e-3, 5: $\times 400$; e-4: $\times 250$; e-6: $\times 300$)。

性硬化症、孤発性血管炎などがある。最も多いと思われる皮質形成異常では、FLAIR 画像 (MRI) での高信号病変が出現・消褪といった動的な変化を経過の中で示さないことが特徴で、一側半球機能障害の進行がゆっくりであることが多い。しかし、最近では dual pathology とよばれる皮質形成異常に炎症性の病理が加わった病態が、本症候群ではかなり多いのではないかと考える研究者もいる。

検査

1. 脳波検査

診断のポイントにおける記述を参照。

2. MRI

診断のポイントにおける記述を参照。

3. 髄液・免疫学的検査

髄液一般検査では細胞数は初期に増加するがその後は正常範囲のことが多い³⁾。髄液蛋白濃度は初期には正常範囲でその後上昇する、アルブミン濃度でみるとよりその傾向が顕著となる。

細胞傷害性 T 細胞の関与を示す血清中の Granzyme B は、本症候群・疾病対照・正常対照で有意差は認めないが、髄液中の Granzyme B は本症候群と疾病対照間で有意差を認め、発病初期に高値で初期診断に役立つ。そのほかには髄液 IFN γ , IL-12 も初期に高値となる。髄液 TNF α

は発病初期から慢性期まで高値の症例が多い。

髄液抗 GluR3 抗体、抗 GluR2 (NR2B) 抗体*、acetylcholine receptor $\alpha 7$ subunit や munc-18 に対する自己抗体の証明が参考となるが、必ずしも全例に認められるわけではなく、また本症候群以外の自己免疫関与の神経疾患症例でも認められることがあるので注意を要する。

治療

治療は抗てんかん薬、免疫修飾治療、てんかん外科治療、リハビリなどを集学的に行うが、詳細は「III 章 2. その他の内科的治療マニュアル (p.146)」を参照されたい。

引用文献

- 1) Bien CG, et al. : Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis : a European consensus statement. *Brain* 2005 ; 128 : 454-471.
- 2) Yamazaki E, et al. : Temporal changes in brain MRI findings in Rasmussen syndrome. *Epileptic Disord* 2011 ; 13 : 229-239.
- 3) Takahashi Y, et al. : A substantial number of Rasmussen syndrome patients have increased IgG, CD4+Tcells, TNF α , and granzyme B in CSF. *Epilepsia* 2009 ; 50 : 1419-1431.

[国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター]

高橋幸利, 山口解冬

* 抗 GluR2 (NR2B) 抗体は発病からしばらくして陽性化することが多く、発病初期にはマーカーとはならないこともある。これらの自己抗体、サイトカイン、Granzyme B の測定は筆者らの施設で行っているため、連絡されたい (Email : takahashi-ped@umin.ac.jp)。

8. 免疫介在性てんかん診断マニュアル

ポイント

感染(炎症)後のてんかんのみならず多くの難治てんかんの病態に免疫が介在している可能性がある。自己抗体, GranzymeB, サイトカインなど髄液において測定することで免疫介在性てんかん病態が明らかになる。

てんかん原性変化と発作原性変化と免疫

てんかんは多様な疾患群からなり、様々な原因で発病し、様々な発作症状を呈し、様々な予後をとる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²⁾(図1)。この過程をてんかん原性変化とよぶ。

病因が加わってからてんかん原性を獲得するまでに要する期間は日単位以上、通常月単位～年単位の長期の時間が必要と考えられているが、症例・原因ごとに異なり、急性脳炎のように早期にてんかんが発病することが多い疾患もあれば、有熱けいれん重積後の内側側頭葉てんかんのように数年以上要するてんかんもある。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。

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・発作原性変化に関係することが、基礎研究・臨床研究の中で明らかになってきた。

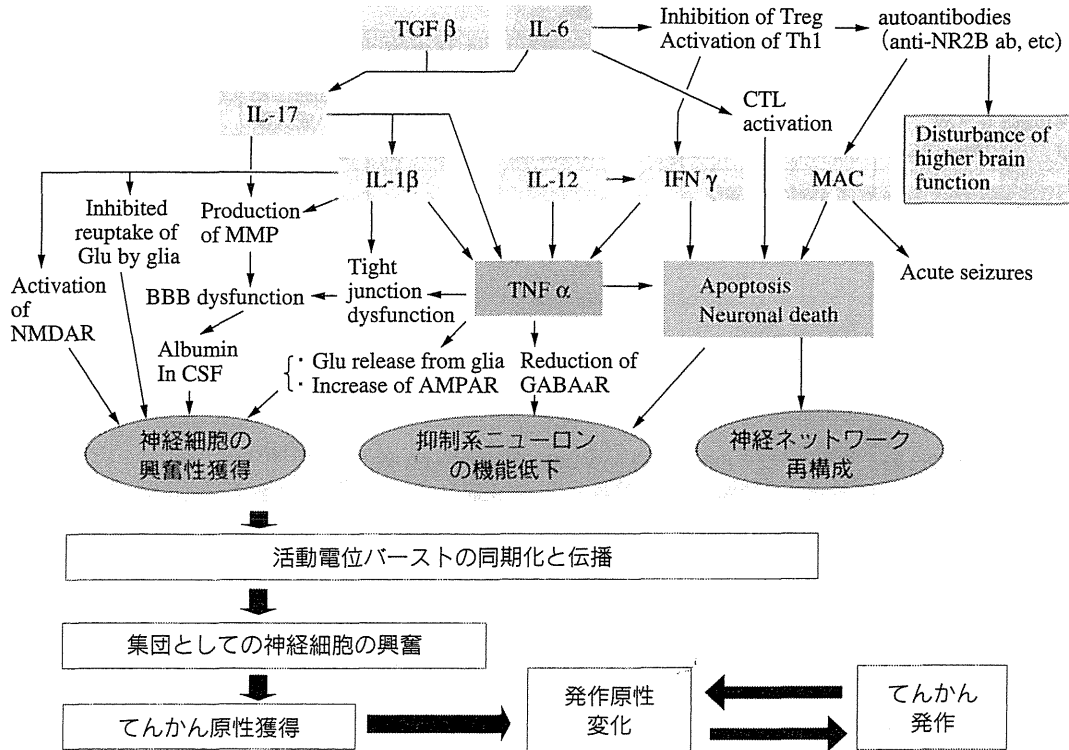
免疫の関与を検討するてんかん

Rasmussen 症候群、急性脳炎後てんかんなどの感染(炎症)を契機として発病するてんかんのみならず、皮質異形成(cortical dysplasia: CD)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報告されてきている²⁾。よってどのようなてんかんであっても、免疫が主体としてあるいは補助的にてんかん病態に関与している可能性があり、難治なてんかんではその関与を検討してみる価値がある。

抗グルタミン酸受容体抗体の検討

1. 抗 GluR3 抗体

1991年にRogersらがAMPA型グルタミン酸受容体(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報告したのが、自己抗体とてんかんの関連の研究の始まりである³⁾。イムノブロットやELISAで測定されるが、現在日本で測定できる施設はないと思われる。Rasmussen症候群やその他のてんかんで陽性となり、疾患特異性は



【図 1】免疫の関係するてんかん原性・発作原性メカニズムの仮説

NMDA-R : N-methyl-D-aspartate-type glutamate receptor, AMPA-R : α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid-type glutamate receptor, GABA_A-R : γ -aminobutyric acid type A receptors, Glu : glutamate, MMP : matrix metaroproteinase, BBB : blood brain barrier, MAC : membrane attack complex.

A) NMDA 受容体複合体に対する抗体 (狭義の抗 NMDA 受容体抗体)

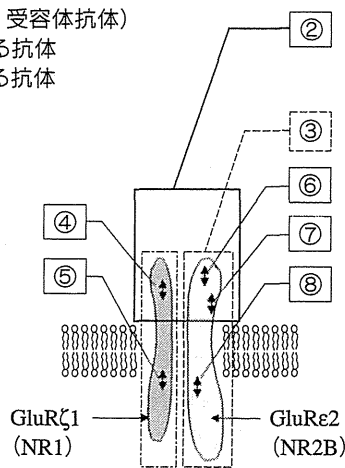
- ① [GluR ζ 1 (NR1)+GluRe1 (NR2A)] を抗原とする抗体
- ② [GluR ζ 1 (NR1)+GluRe2 (NR2B)] を抗原とする抗体

B) NMDA 受容体の各サブユニットに対する抗体

- ・全長サブユニットを抗原とする抗体
- ③ 抗 GluRe2 (NR2B) 抗体
- ・サブユニットの各ドメインを抗原とする抗体
- ④ 抗 GluR ζ 1 (NR1)-NT 抗体
- ⑤ 抗 GluR ζ 1 (NR1)-CT 抗体
- ⑥ 抗 GluRe2 (NR2B)-NT2 抗体
- ⑦ 抗 GluRe2 (NR2B)-M3-4 抗体
- ⑧ 抗 GluRe2 (NR2B)-CT1 抗体

Methods

- ①②: cell-based assay
- ③: Immuno-blot
- ④-⑧: ELISA



【図 2】NMDA 型 GluR に対する抗体の分類とその抗原認識部位

現在測定されている NMDA 型 GluR に対する抗体とその抗原認識部位を示す。A) 二種類のサブユニットを細胞表面に発現させて、実際の神経細胞表面と同じ複合体構造を作らせて抗原とする抗 NMDA 型 GluR 複合体抗体 (狭義の抗 NMDAR 抗体) と、B) 各サブユニット分子を単独で抗原とする抗体がある。後者はさらに、サブユニット全長を抗原とする抗体と、サブユニットの一部のドメインのペプチドを抗原として用いた抗体がある。②の [GluR ζ 1 (NR1) + GluRe2 (NR2B)] を発現させた HEK 細胞を抗原とする抗体は、GluR ζ 1 and or GluRe2 の細胞外ドメインを抗原とする抗体である。③の抗 GluRe2 抗体は、GluRe2 全長分子内のどこかを抗原とする抗体である。⑥の抗 GluRe2-NT2 抗体は、GluRe2 分子の細胞外 N 末を抗原とする抗体である。

[表 1] 神経細胞表面抗原に対する抗体と脳炎の特徴

	抗 NMDAR 抗体	抗 LGI1 抗体	抗 Caspr2 抗体	抗 GABA _A R 抗体	抗 AMPAR 抗体	抗 GAD 抗体	抗 GlyR 抗体	抗 NAE 抗体
好発年齢 (歳)	6~39 (Mean 26.5)	30~80 (Median 60)	46~77 (Median 60)	24~75 (Median 62)	38~87 (Median 60)	若い成人女性		28~85 (Mean 58)
性	小児: 男>女 成人: 男<女	65% 男	85% 男	男=女	90% 女性	女性		81% 女性
臨床症状	急性に、言動異常、記憶障害、他	亜急性、急性に、記憶障害、てんかん発作	Morvan 症候群	記憶障害、てんかん発作	記憶障害	てんかん、軽度認知障害	筋強剛、ミオクローヌス、驚愕反応	急性脳症>精神病型>小脳失調型
検査	50%MRI 病変	84%MRI 病変、60% 低 Na 血症	40%MRI 病変	66%MRI 病変	90%MRI 病変	抗 GAD 抗体 > 1,000U/mL		100%TPO 抗体、MRI 正常
腫瘍合併	卵巣奇形腫	まれ	胸腺腫など	60% 肺小細胞がん	70% 肺がんなど	まれ	報告なし	
抗体	IgG1 主体	IgG4>IgG1	IgG4>IgG1	IgG1 主体	?	IgG1 主体	IgG1 主体	
予後	比較的良好、再発あり	単相性	腫瘍による	不良	再発	慢性経過	免疫治療有効例	ステロイド有効

(Lancaster E, et al. : Neurology 2011 ; 77 : 179-189. Vincent A, et al. : Lancet Neurol 2011 ; 10 : 759-772. 米田 誠 : Bio Clinica 2009 ; 24 : 1199-1205 より引用改変)

ないが、GluR 活性化・興奮毒性による神経細胞死、補体依存性の細胞障害、補体非依存性の神経細胞死を起こすというデータがある。

2. 抗 GluR ϵ 2 (NR2B) 抗体, 抗 GluR ζ 1 (NR1) 抗体

N-methyl-D-aspartate (NMDA) 型 GluR のサブユニットの一つである GluR ϵ 2 (NR2B), GluR ζ 1 (NR1) に対する抗体で、イムノプロット、ELISA で測定する (図 2)。保険適応があり、筆者らの施設で ELISA により抗 GluR ϵ 2 (NR2B) 抗体、抗 GluR ζ 1 (NR1) 抗体 (抗 GluR δ 2 抗体も含め) の半定量測定が可能である。この抗体を含む脳炎患者髄液は細胞表面の 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⁴⁾が、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (non-herpetic acute limbic encephalitis : NHALE) 患者の抗体は興奮毒性によるアポトーシスを抑制し、軽症化させている可能性がある。抗 GluR ϵ 2 (NR2B) 抗体は NHALE 発病時、Rasmussen 症候群の発病から少し経過した発作の増加する時期、急性脳炎後

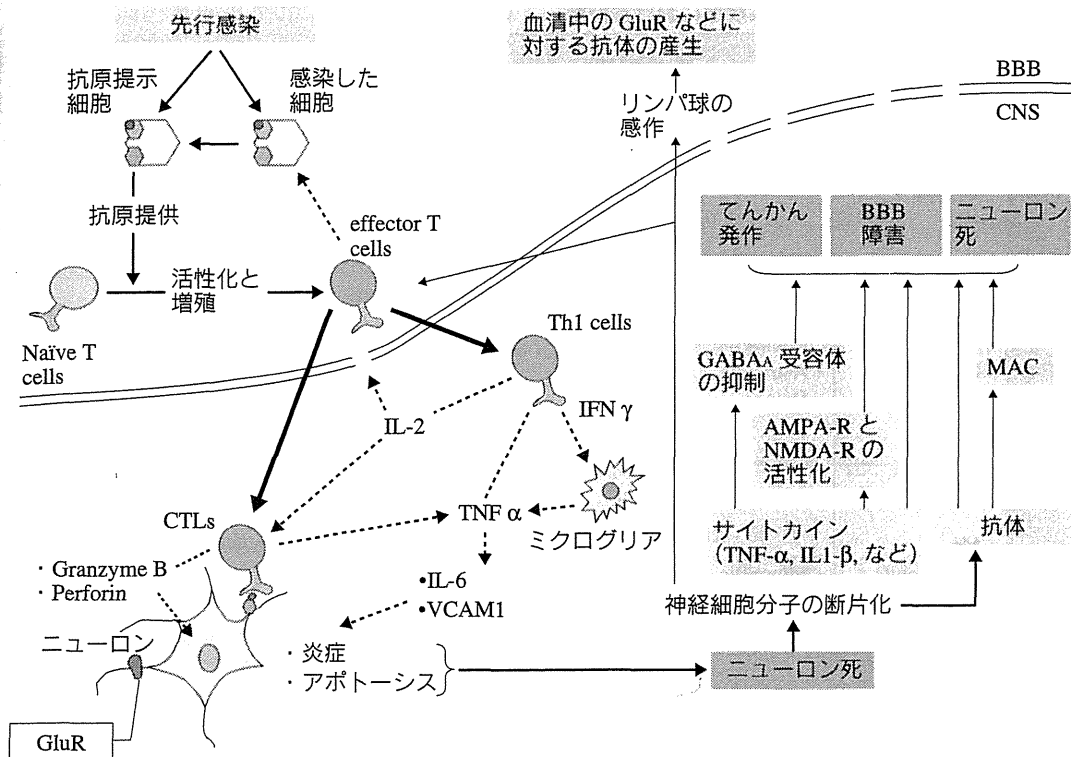
てんかんの一部、Creutzfeldt-Jakob 病などで陽性となる。NHALE では病態のマーカーとして、Rasmussen 症候群では病勢のマーカーとなると考えている。

3. 抗 NMDA 受容体複合体抗体

HEK 細胞などに NMDA 型 GluR の複数のサブユニットを発現させ、細胞表面に出た部分を抗原として cell-based assay で定性測定する方法である⁵⁾。金沢医科大学神経内科、静岡てんかん・神経医療センター+富山大学研究グループなどで測定可能である。筆者らは Dalmau により抗 NMDA 受容体複合体抗体陽性と診断された髄液について抗 GluR ϵ 2 (NR2B) 抗体を ELISA で検討したところ平均 +2SD 以上であり、ELISA 法と cell-based assay の結果が一致することを確認した。

その他の自己抗体の検討

抗 VGKC 抗体関連脳炎は、非ヘルペス性辺縁系脳炎の約 20% を占め、壮年期に発病し、亜急性の経過をたどるとされ、多様性があり、



【図3】 Rasmussen 症候群の免疫病態仮説

末梢で感染等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等にアポトーシス・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 分子等に対して 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.

認知障害、てんかん、自律神経障害などの症状が多いとされていた。抗 LGI1 抗体による脳炎では 60 歳前後の症例に亜急性・急性に記憶障害・てんかん発作をきたすが、MRI 病変が高頻度であるとされている(表 1)。抗 LGI1 抗体に比べてまれである抗 Caspr2 抗体による脳炎は、胸腺腫を合併することが多く、85% が男性で、神経ミオトニー、不眠、混迷、幻覚などの精神症状、多汗などの自律神経障害、神経因性疼痛などの症状を呈する Morvan 症候群という臨床特徴を示すことが多いとされる。

細胞傷害性 T 細胞関与の検討

細胞傷害性 T 細胞(cytotoxic T cells: CTL)はヒトの細胞の表面に発現した HLA-class I およびその上に結合したペプチドを認識することで標的細胞を定め、GranzymeBなどを分泌する

ことで標的細胞をアポトーシスなどによる細胞死に導く。髄液、血清など Granzyme B を ELISA 法で筆者らの施設では測定している。筆者らの検討では、髄液 Granzyme B は有意に Rasmussen 症候群患者が高値で(Mann-Whitney's U test, $p = 0.0005$)、中枢神経系内に進入した CTL が、HLA class I 抗原と同時に何らかの中枢神経系内抗原を認識して Granzyme B を分泌し、神経系に傷害をもたらしていることがわかった(図 3)⁶⁾。

サイトカインの関与の検討

サイトカインは、免疫システムの細胞から分泌される蛋白で、特定の細胞に情報伝達をするものをいい、細胞の増殖、分化、細胞死、あるいは創傷治癒などに関係するものが有名である。てんかんの病態に関係するとされるサイト

[表 2] サイトカインの中樞神経系病態における役割

	Sources in CNS		Passage through BBB	Biological activity in CNS
	Immune cell *	CNS cell		
IFN- γ	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> Mϕ CTL Th1 cell 	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> Mϕ Neutrophils Endothelial cells 	<ul style="list-style-type: none"> 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 TNFα system
IL-12	<ul style="list-style-type: none"> Mϕ DC 	<ul style="list-style-type: none"> Microglia Astrocyte 		<ul style="list-style-type: none"> Generation of Th1 cells
IL-6		<ul style="list-style-type: none"> Microglia Astrocyte Neuron Endothelium 		<ul style="list-style-type: none"> Astrogliosis Neural survival Neural degeneration Inflammatory action Anti-inflammatory action
IL-17	<ul style="list-style-type: none"> CD4 + T cells 			<ul style="list-style-type: none"> Inflammatory action Induction of TNF α-production T cell-proliferation

* immune cells infiltrated into CNS IFN- γ は病的状態でのみ CNS で検出される。
(Dvora Sredni-Kenigsbuch, Int J Neuroscience 112 : 665-703 : 2002 を改変)

カインについて記載する(表 2)。保険適応はないが、筆者らの施設を含め多くの研究施設、検査会社で測定可能である。

1. IL-1 β

血管近くのアストロサイトで IL-1 β 分泌がさかんな場合、IL-1 β が密着結合(tight junction)の破壊、血管内皮細胞での NO やマトリックスメタロプロテアーゼ(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されている。さらに、IL-1 β は NMDA 型 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、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、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。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・発作原性に寄与していると考えられている。内側側頭葉てんかんの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⁷⁾。CD の研究では、IL-1 β とその受容体系が CD 部位で発現増加していることが明らかとなっている⁷⁾。

2. TNF- α

TNF- α は濃度依存性にけいれん閾値を制御

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。また TNF- α は高濃度で AMPA による神経細胞の興奮毒性死を高めたり、シナプスの AMPA 受容体を増加させ GABA_A 受容体を減少させたりし、TNF- α transgenic mice は発作を起こすことが報告されている。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。

Rasmussen 症候群では髄液 TNF- α は発病初期から慢性期まで高値の症例があり⁶⁾、われわれの脳炎後てんかん症例の髄液 TNF- α も疾病対照に比べて有意に高値である。

3. IL-6

IL-6 は造血や炎症反応などにおいて重要な役割を果たすサイトカインであり、IL-8 や MCP-1 などのケモカインの産生亢進および ICAM-1, VCAM-1 などの細胞接着分子の発現亢進、B 細胞から抗体産生細胞への分化促進などの生理作用を示す。IL-6 には、抗けいれん作用を示すモデルと、けいれん促進作用を示すモデルがあり、各モデルの発作の開始・伝播機構の違いにより、効果が違ってくるとされている⁸⁾。

● 補体・膜浸襲複合体の関与の検討

補体のうちの C5b から C9 までの 5 つの蛋白が集合した膜浸襲複合体(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⁹⁾。通常は組織の免疫染色で検討される。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。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¹⁰⁾。

● おわりに

これまでのてんかん治療は発作原性過程の電気生理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、脳傷害後のてんかん発病予防も可能となるかもしれない。

◆ 引用文献

- 1) 高橋幸利, 他: 病因. 辻 貞敏(編), 新しい診断と治療の ABC74/ 神経 5 てんかん. 最新医学社, 2012; 60-71
- 2) 高橋幸利, 他: 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. 医学の歩み 2010; 232: 1069-1075.
- 3) Rogers SW, et al.: Autoantibodies to Glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. Science 1994; 265: 648-651.
- 4) Takano S, et al.: Detection of autoantibody against extracellular epitopes of N-methyl-D-aspartate receptor by cell-based assay. Neurosci Res 2011; 71: 294-302.
- 5) Dalmau J, et al.: Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. Lancet Neurol 2008; 7: 1091-1098.
- 6) Takahashi Y, et al.: A substantial number Rasmussen syndrome patients have increased IgG, CD4 + T cells, TNF α , Granzyme B in CSF. Epilepsia 2009; 50: 1419-1431.
- 7) Vezzani A, et al.: Glia as a source of cytokines: Implications for neuronal excitability and survival. Epilepsia 2008; 49(Suppl2): 24-32.
- 8) Vezzani A, et al.: The role of cytokines in the pathophysiology of epilepsy. Brain Behav Immun 2008; 22: 797-803.
- 9) Xiong, ZO, et al.: Fleeting activation of ionotropic glutamate receptors sensitizes cortical neurons to complement attack. Neuron 2002; 36: 363-374.
- 10) Bellander BM, et al.: Complement activation in the human brain after traumatic head injury. J Neurotrauma 2001; 18: 1295-1311.

[国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター]
高橋幸利, 保立麻美子

自己抗体, サイトカイン, Granzyme B の測定は筆者らの施設で行っているため、連絡されたい (Email: takahashi-ped@umin.ac.jp).

2. その他の内科的治療マニュアル

ポイント

てんかん治療では、てんかん発作型の診断、てんかん分類診断に基づく抗てんかん薬選択による対症療法が基本であるが、一部の症例では抗てんかん薬以外の特殊な治療法がある病因(基礎疾患)を有する場合があります。病因を正しく診断し、病因に基づく根本治療のある症例を見逃さないことが重要である(図1)。詳しくは「II章 7. 代謝異常症診断マニュアル(p.122), 4. 遺伝学的診断マニュアル(p.109)」を参照されたい。また、一部のてんかん発作型、てんかん分類では特殊な病態が関与し、抗てんかん薬以外の治療法が有効と判明しているものがある。難治例ではてんかん外科治療の検討、発作型・てんかん分類の再検討に加えて、病態診断を行い、免疫病態の関与などを検討「II章 8. 免疫介在性てんかん診断マニュアル(p.126)参照」、抗てんかん薬以外の治療を併用できないか検討する。

● 病因(基礎疾患)に対する治療

てんかんの病因には様々なものがある(表1)。てんかんを合併する疾患で病因(基礎疾患)に対する特殊な内科的治療のある代表例を取り上げる。

1. Gaucher病

進行性ミオクローヌステんかんの病像で発病する症例があり、酵素補充療法、シャペロン療法などの適応を検討する。(http://www.japan-lsd-mhlw.jp/lsd_doctors/gaucher.html)

2. グルコーストランスポーター1欠損症

種々のてんかん発作、発作頻度がみられ臨床症状の幅が広い。空腹時に症状が強い症例や、てんかん発作以外の失調や不随意運動などの神経症状がある場合は、髄液検査を行い早期診断に努める。ケトン食療法が第一選択となる。(http://www.nanbyou.or.jp/entry/2232)

3. ミトコンドリア脳筋症

卒中様症状を伴うミトコンドリア脳筋症(mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis

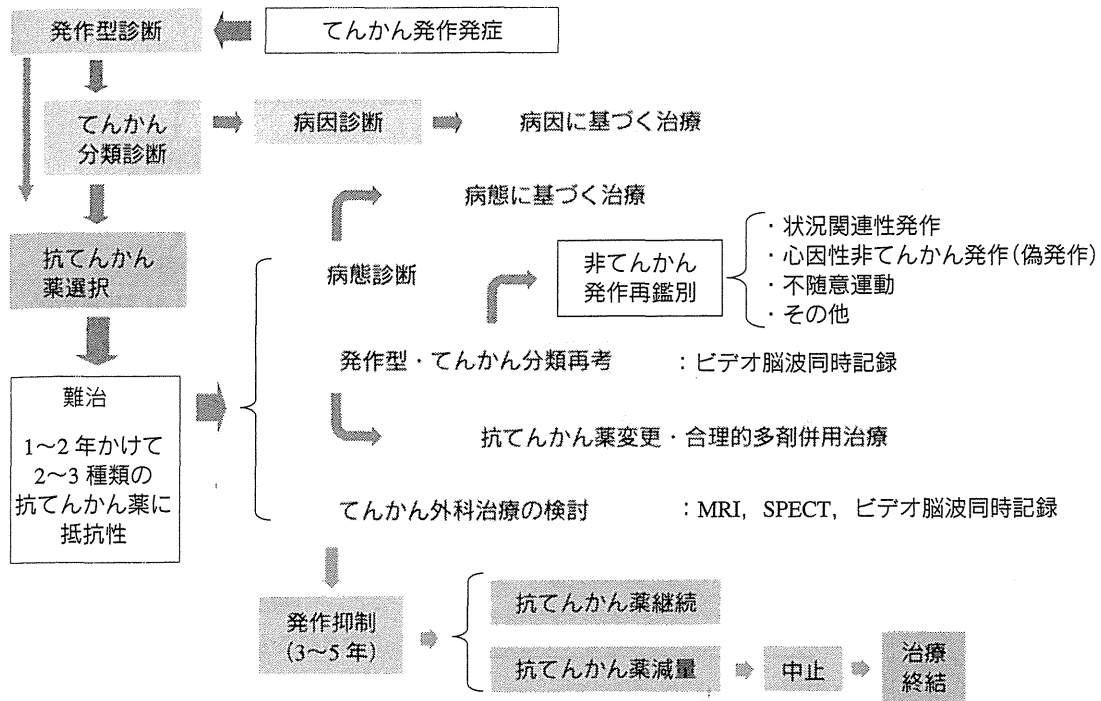
and stroke-like episodes : MELAS)、赤色ぼろ線維を伴うミオクローヌステんかん(myoclonus epilepsy with ragged-red fibers : MERRF)などの病像で発病することがある。ミトコンドリアに負荷のかかるバルプロ酸の使用は慎重にし、カルニチン補充療法、コエンザイムQ、ビタミンB₁、アルギニン、ピルビン酸ソーダなどの治療を検討する。(http://www.nanbyou.or.jp/entry/335)

4. 結節性硬化症

脳腫瘍が急速に増大し、他に治療方法がない場合にエベロリムス(mTOR阻害薬)がアメリカでは用いられる。皮膚の腫瘍もmTOR阻害薬が有効とされる。(http://www.nanbyou.or.jp/entry/243)

● West症候群あるいはスパズムを有する症例の治療

West症候群あるいはスパズムを有する症例の治療で、抗てんかん薬以外による治療を記載する。



【図 1】 てんかんの治療戦略

【表 1】 てんかんの病因

分類	
特発性	単一遺伝子異常, 多因子遺伝, 他
先天性	中枢神経系奇形, 母斑症, 染色体異常, 先天性代謝異常, 他
外傷性	出産時外傷, 頭部外傷, 他
感染性	脳炎・脳症, 他
血管障害性	脳出血, 脳梗塞, もやもや病, 他
腫瘍性	DNT, 他
変性症	アルツハイマー病, 他
その他	代謝性, 中毒性, 他

DNT: 胚芽異形成神経上皮腫瘍 (dysembryoplastic neuroepithelial tumor)

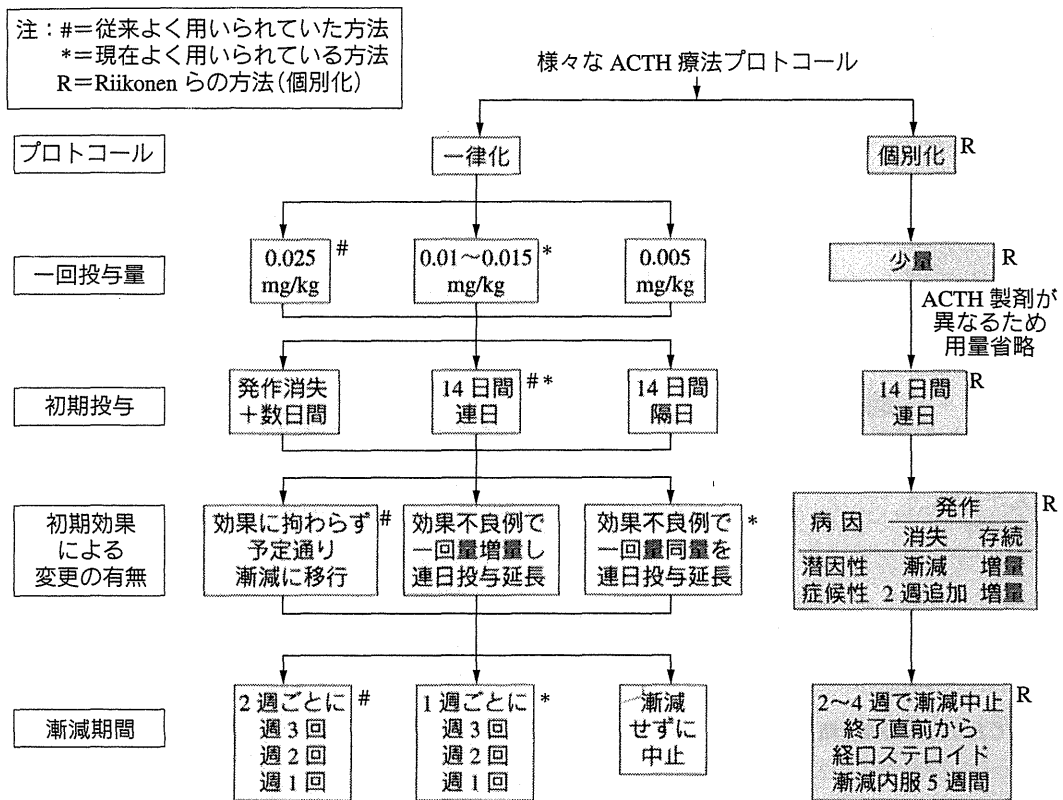
1. ビタミン B₆ 治療

リン酸ピリドキサルカルシウム(アデロキザール®散 7.8%), ピリドキシン塩酸塩(アデロキシン®)などが使用される。従来のアデロキザール®散では、ビタミン B₆ 10~20 mg/kg/日、分3から開始し3~5日毎に10 mg/kg/日ずつ増量、最高50 mg/kg/日まで増量し効果判定する。2009年9月からアデロキザール®散からア

デロキザール®散 7.8% に販売名が変更になったので、従来のアデロキザール®散の約80%の成分量処方(mg 処方)で同量となるが、調剤量処方(g 処方)は同じでよい。West 症候群の初発17例での VitB6 大量療法の有効性の検討では、5人(潜因性2人、症抗性3人)が発作抑制され、12例は発作が持続したとされる¹⁾。

2. ACTH 療法

わが国では天然型 ACTH1-39-Z が販売中止になっており、持続性合成型 ACTH 製剤 (ACTH1-24-Z 酢酸テトラコサチド亜鉛水性懸濁液: コートロシン®Z 筋注) が使用されている。合成型のほうが天然型よりも作用時間が長く、副作用も強いとされる。West 症候群の ACTH 療法は、不完全な効果と副作用(頭蓋内出血など)への懸念から、近年低用量に向かい、ACTH 療法のプロトコルには施設ごとの工夫がある(図 2)。1回投与量は 0.005~0.032 mg/kg に分布し、0.01~0.015 mg/kg が主流で、0.0125 mg/kg が多い。0.005 と 0.025 mg/kg/日 をランダム化比較試験(RCT)で比較し有効性に差が見出せなかったとされているが²⁾、4~8例の比



【図 2】 ACTH 療法のプロトコール

(今井克美：てんかんの ACTH 療法. 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, 診断と治療社, 2012; 145-151/Heiskala H, et al.: West syndrome: individualized ACTH therapy. Brain Dev 1996; 18: 456-460.)

較であり十分なエビデンスとはいえない。アメリカでも最適投与量のエビデンスはないとされる³⁾。投与期間は 2, 3 週間, 発作が抑制されるまでなどがあり, 2 週間連日, 効果があれば漸減する方法が多い。

3. プレドニン療法

イギリスなどのガイドラインでは初期治療として推奨されていて, プレドニゾロン 10 mg で開始し, 翌週発作が続く場合は 20 mg に増量する, その後 2~3 週で漸減中止するプロトコールがある (<http://www.cwt.org.uk/files/InfantileSpasms%20ratified.pdf>)。初期治療としてプレドニン療法を行った場合に, およそ 60% の症例で発作が抑制された報告がある⁴⁾。

Rasmussen 症候群の治療

細胞傷害性 T 細胞が自己免疫病態の主役を担う疾患で, 免疫病態が介在するプロトタイプと考えられる。Rasmussen 症候群では早期診断

—早期免疫調節治療が有効ではないかと筆者らは考えている(図 3)⁵⁾。言語優位半球障害例では, てんかん発作予後が優れる機能的半球切除術(半球離断術)は幼児例を除いて行えない場合が多く, 免疫調節治療と抗てんかん薬治療が主体となる, また, 非言語優位側障害例では運動麻痺が出現するまではやはり機能的半球切除術(半球離断術)は行えない場合が多く, 免疫調節治療と抗てんかん薬治療が初期治療となる。

1. 定期免疫グロブリン静注 (IVIg) 治療

100 mg/kg/日(数日)-1g/kg(1日)の投与量で, 月に 1 回の頻度で定期的に行っていくことが多い。機能的半球切除術(半球離断術)に比べて発作予後が劣る。

2. 定期ステロイドパルス治療

メチルプレドニゾロンを 30 mg/kg/日 - 1,000 mg/日(最高量 = 1,000 mg/日)で 3 日間投与する。これを 1クールとして月に 1 回の頻度で定期的に行っていく。まれに悪心を訴える症例が