厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）
分担研究報告書
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

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枢神経系への影響が始まっている症例の存在が示唆された。一方、視神経脊髄炎（NMO）では発症の10年前から抗AQP4抗体が認められた症例があり（Nishiyama, Neurology 2009）、自己免疫介在神経疾

患では、血中自己抗体が発病するかなり前から存在することが示唆される。NHALEでも抗NMDAR抗体が存在し軽度のCNS症状を表出している前駆期が存在する可能性がある。これまで国内外で検討されてこなかった前駆期と発病直前の先行症状期の病態を詳しく検討することで、先行症状出現時点でのNHALE発病リスク診断、NHALE発病予防、早期診断治療を可能にしたい（図1）。

2012年度研究では、NHALE207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、NHALE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単純ヘルペスウィ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NHALE）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NPNHALE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NHALE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NHALE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NHALE 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NHALEのHb濃度は有意差がなかった（図3）。

非傍腫瘍性NHALE 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NHALE 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NHALE 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、リンパ球に発現するNMDA型GluRの破砕、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の破砕、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-1β、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。

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 ε2 and δ2. 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: 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、ｐ54-56、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、ｐ126-131、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、ｐ146-150、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、ｐｐ　　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、ｐｐ　　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　－発達の観点から－、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δ2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□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、てんかんー基礎・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.

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, Monteal.
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δ2およびε2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日-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 惠子、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日-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. 榊原崇文、大塚敬太、河野安宣、高橋幸利、田中惠子、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検討、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1、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 惠子、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 classⅠ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　平成25年5月30日
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.
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.

38. 松島一士、高橋幸利、ADEM 類似の MRI 像を呈した抗 NMDA 受容体抗体陽性辺縁系脳炎の１例、日本神経学会近畿地方会、2013 年 6 月 22 日

39. 西口亮、藤本武士、野中俊章、福田安雄、江口勝美、高橋幸利、両耳介軟骨炎に抗グルタミン酸受容体抗体陽性の非ヘルペス性急性辺縁系脳炎を合併した一例、日本神経学会九州地方会、2013 年 6 月 29 日.

40. 中嶋安曜、森田ゆかり、大崎康史、奥谷文乃、高橋幸利、嗅覚検査で異常を呈した抗 GluR 陽性の再発性非ヘルペス性辺縁系脳炎の一例、日本神経学会中国・四国地方会、2013 年 6 月 29 日.

41. 中嶋章浩、柳澤嘉伸、前林憲誠、湖海正尋、松永寿人、笠間周平、芳川浩男、橋本脳症と診断された一例、近畿精神学会、2013 年 7 月 27 日、大阪.

42. 福村忍、高山留美子、渡邊年秀、皆川公夫、高橋幸利、てんかんと鑑別を要した軽症自己免疫介在性脳炎の一男児例、日本てんかん学会北海道地方会 2013 年 9 月 7 日.

43. 矢野珠巨、沢石由記夫、久保田弘樹、高橋勉、高橋幸利、タクロリムス治療中の Rasmussen 脳炎の女児、第 47 回日本てんかん学会 、2013 年 10 月 11-12 日、北九州.

44. 松浦隆樹、浜野晋一郎、菊池健二郎、田中学、南谷幹之、高橋幸利、井田博幸、小脳失調と同様に自己免疫学的機序が発症に関与したと考えられたミオクロニー失立発作を持つてんかんの１例、、2013 年 10 月 11-12 日、北九州.

45. 井上裕文、梶本まどか、松重武志、百中宏、片野晴隆、高橋幸利、長谷川俊史、抗 GluR 抗体陽性非ヘルペス性急性辺縁系脳炎におけるサイトカインの経時的変化、第 18 回日本神経感染症学会、2013 年 10 月 11-12 日、宮崎.

46. 河村吉紀、三浦浩樹、井平　勝、高橋幸利、松田一己、吉川哲史、内側側頭葉てんかん発症における HHV-6B の役割、第 18 回日本神経感染症学会、2013 年 10 月 11-12 日、宮崎.

47. 佐々木倫子、佐川洋平、石川勇仁、筒井幸、神林崇、清水徹男、高橋幸利、多彩な身体症状を呈し治療に難渋した抗 GluR 抗体陽性の辺縁系脳炎の一例、第 67 回東北精神神経学会、2013 年 10 月 13 日、仙台.

48. 西村 聡、松村 雄、高田 数馬、里見 瑠璃、宮本 智史、寺内 真理子、榎本 啓典、高橋 幸利、菅原 祐之、太田 正康、治療に苦慮している分類不能型の急性脳炎の１例、第 104 回茨城小児科学会、2013 年 11 月 10 日、日立.

49. 北原望、金光将史、石井とも、山口禎夫、杉森光子、 高橋幸行、石井徹、劇的な経過をたどった急性辺縁系脳炎の 2 症例、日本小児科学会栃木県地方会、2013 年 11 月 17 日.

50. 高橋幸利、平松宏実、高尾恵美子、笠井理沙、西村成子、最上友紀子、美根潤、今井克美、小出泰道、松田一己、井上有史、赤坂紀幸、小西高志、今村淳、Rasmussen 症候群における免疫調節遺伝子のゲノム解析：T-bet（TBX21）、日本人類遺伝学会 第 58 回大会、2013 年 11 月 20-23 日、仙台.

51. 遠藤仁、山形宗久、桂永行、小泉文人、大沼禎史、酒井明夫、高橋幸利、田中惠子、神林崇、ステロイドパルス療法にて寛解後に再発した腫瘍非合併抗 NMDA 受容体抗体脳炎の一例、総合病院精神医学会総会、2013 年 11 月末

52. 福村忍，高山留美子，渡邊年秀，皆川公夫,高橋幸利、てんかんと鑑別を要した軽症自己免疫介在性脳炎の一男児例、第 12 回日本てんかん学会北海道地方会、札幌.

53. 高橋幸利、西村成子、高尾恵美子、笠井理沙、平松宏実、井上有史、非傍腫瘍性抗 NMDAR 脳炎の病態解明：抗体 IgG サブクラスの検討、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.

54. 藤田浩司、湯浅龍彦、高橋幸利、田中惠子、渡邊修、松井尚子、和泉唯信、梶龍兒、抗神経抗体陽性の Creutzfeldt-Jakob 病と免疫関連脳炎の鑑別、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.

55. 中野仁、皆川栄子、木下真幸子、高橋幸利、小西哲郎、再発性の脳幹・小脳炎を呈し抗 GA1 抗体および GluR 抗体が陽性であった一例、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.

56. 早田有希，濱田健介，杉本泉，櫻井靖久，萬年徹、高橋幸利、失語で発症し，前頭葉穹隆部に広汎な血流低下を認めた抗グルタミン酸受容体抗体陽性非ヘルペス性急性脳炎、第 207 回神経学会関東・甲信越地方会、2013 年 11 月 30 日.

57. 加藤雅之、周藤豊、福間一樹、山脇美香、中安弘幸、高橋幸利、平温療法が有効であった抗 NMDA 型 GluR 抗体陽性脳炎の１例、第 95 回日本神経学会中国・四国地方会、平成 25 年 11 月 30 日、米子.

58. 日比新、丸浜伸一朗、山田真弓、濱谷美緒、江原祥子、木下智晴、猪野正志、高橋幸利、髄液 ADA 高値を示す無菌性髄膜炎が先行した卵巣奇形腫に伴うグルタミン酸受容体抗体陽性辺縁系脳炎の一例、第 99 回日本神経学会近畿地方会、平成 25 年 11 月 30 日、京都.

59. 名和 智裕、末岡 秀文、三木 芳織、國﨑 純、加藤 辰輔、寺田 光次郎、大門 祐介、我妻 嘉孝、小原 敏生、二階堂 弘輝、高橋幸利、急性辺縁系脳炎の１例、北海道小児科地方会、2013 年 12 月.

60. 久保田 真理、高橋 昭良、富本 亜由美、近藤 梨恵子、谷口 多嘉子、七條 光市、渡邉 力、中津 忠則、高橋 幸利、EB ウイルス初感染で伝染性単核球症症状なく辺

縁系脳炎を呈した一例、日本小児科学会徳島地方会、2013 年 12 月、徳島.

61. 寺田 真、中馬越 清隆、高橋 幸利、玉岡 晃、持続する頭痛，悪心を呈し，抗グルタミン酸受容体抗体を伴う辺縁系脳炎の 45 歳女性例、第 603 回関東地方会、2014 年 2 月 8 日、
62. 許 全利、西田圭一郎、北浦祐一、三井 浩、嶽北佳輝、片上哲也、加藤正樹、高瀬勝教、高橋幸利、木下利彦、高齢男性に発症した抗 NMDA 受容体脳炎の診断、治療に苦慮した一例、第 114 回近畿精神神経学会、2014 年 2 月 15 日
63. 五味優子、上田薫、金井友哉、堀内洋志、中野真範、鳥巣勇一、森田昌代、高橋幸利、非腫瘍合併抗 NMDA 受容体脳炎の 48 歳男性例、日本内科学会東海地方会、2014 年 2 月 23 日.
64. 橋口俊太, 川本裕子, 城村裕司, 岡田雅仁、田中惠子、高橋幸利、卵巣奇形腫を合併した抗 NMDAR 抗体陰性，抗 GluR 抗体陽性、第 208 回日本神経学会関東地方会、2014 年 3 月 1 日、東京.
65. 西田拓司、高橋幸利、てんかんでみられる精神症状のグルタミン酸受容体自己免疫学的機序に関する研究、てんかん治療振興財団研究発表会、2014 年 3 月 7 日、千里.
66. 金子知香子、Noshalena Shakespear、土屋真理夫、久保仁、山本悌司、片山宗一、高橋幸利、GluRε2 抗体陽性脳炎 5 例の臨床像と抗体量の検討、日本神経内科学会東北地方会、2014 年 3 月 8 日
67. 永田恵蔵、仲地耕、神里尚美、高橋幸利、抗 NMDA 型グルタミン δ2 受容体抗体陽性小脳炎の二例、日本神経内科学会九州地方会、2014 年 3 月 8 日、福岡.

3. 書籍の刊行

該当なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

平成 25 年 10 月 9 日、NMDAR 抗体 IgG サブクラス測定法の開発、発明者：高橋幸利、西村成子⇒特願 2013-211813、出願：財団法人ヒューマンサイエンス振興財団.

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

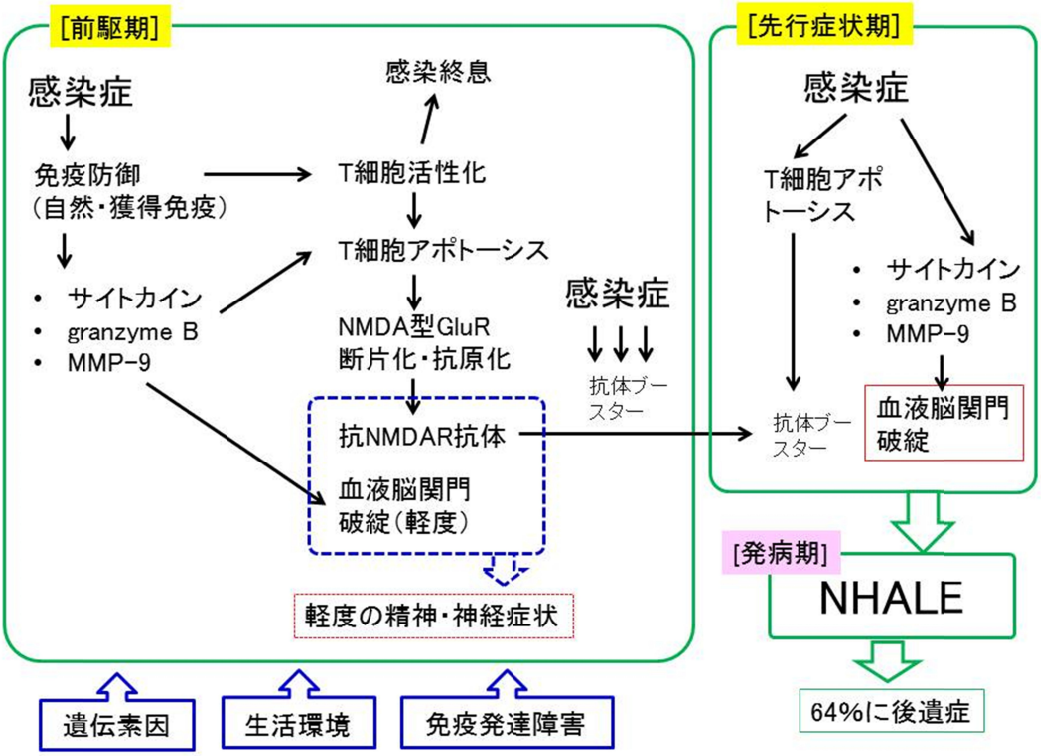

図1．非ヘルペス性急性辺縁系脳炎（NHALE）の発病までの病態仮説．

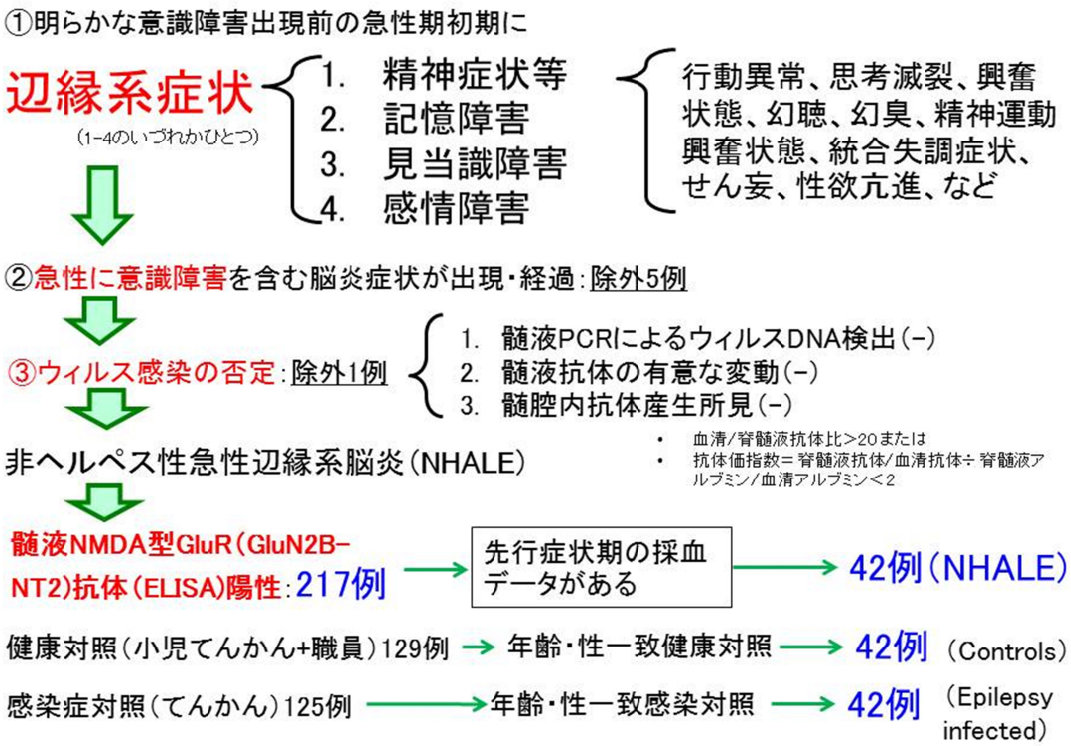

図2．非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の診断フローチャート、健康対照、感染症対照．

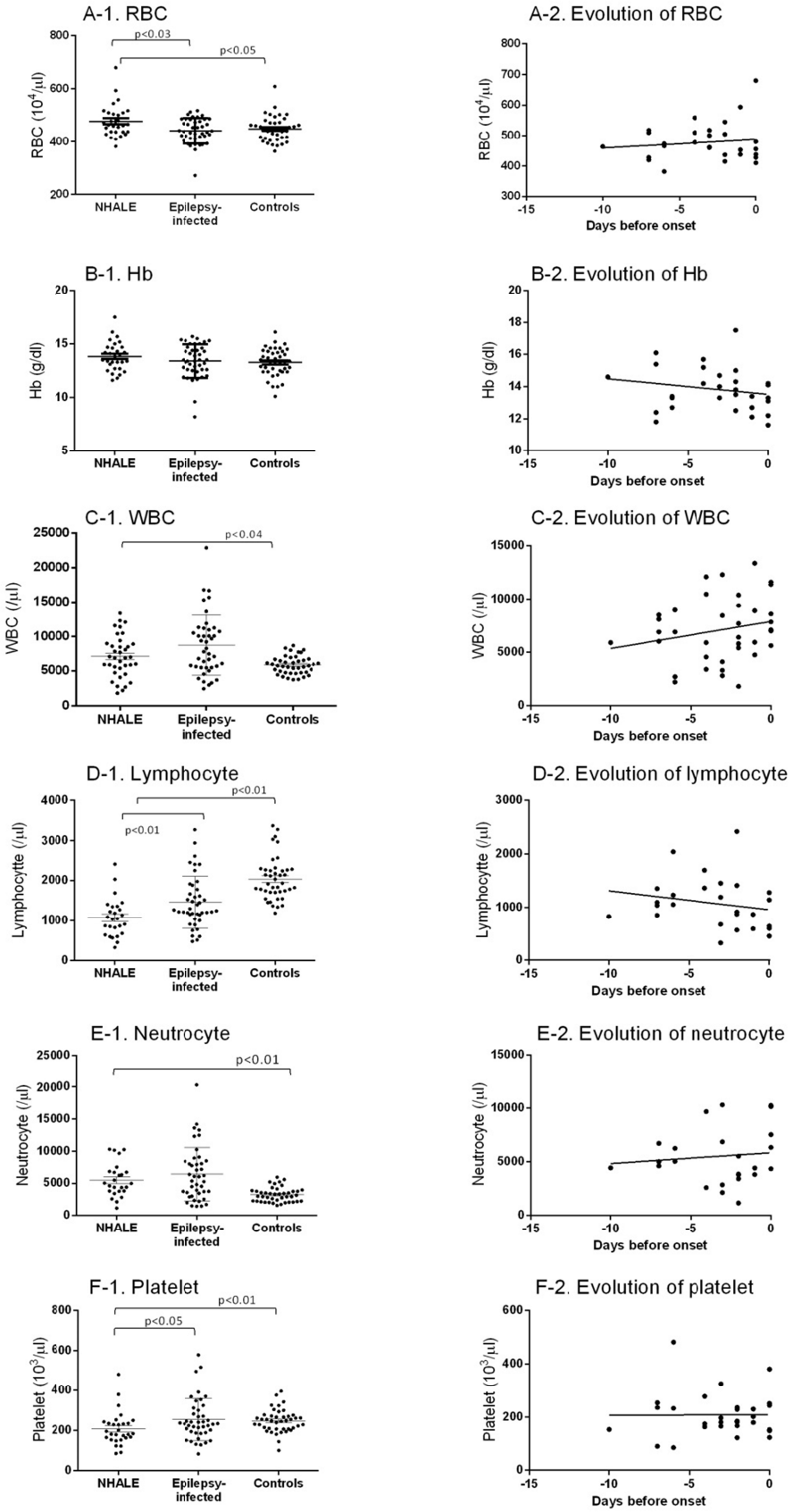

図3.先行症状期の血球検査.

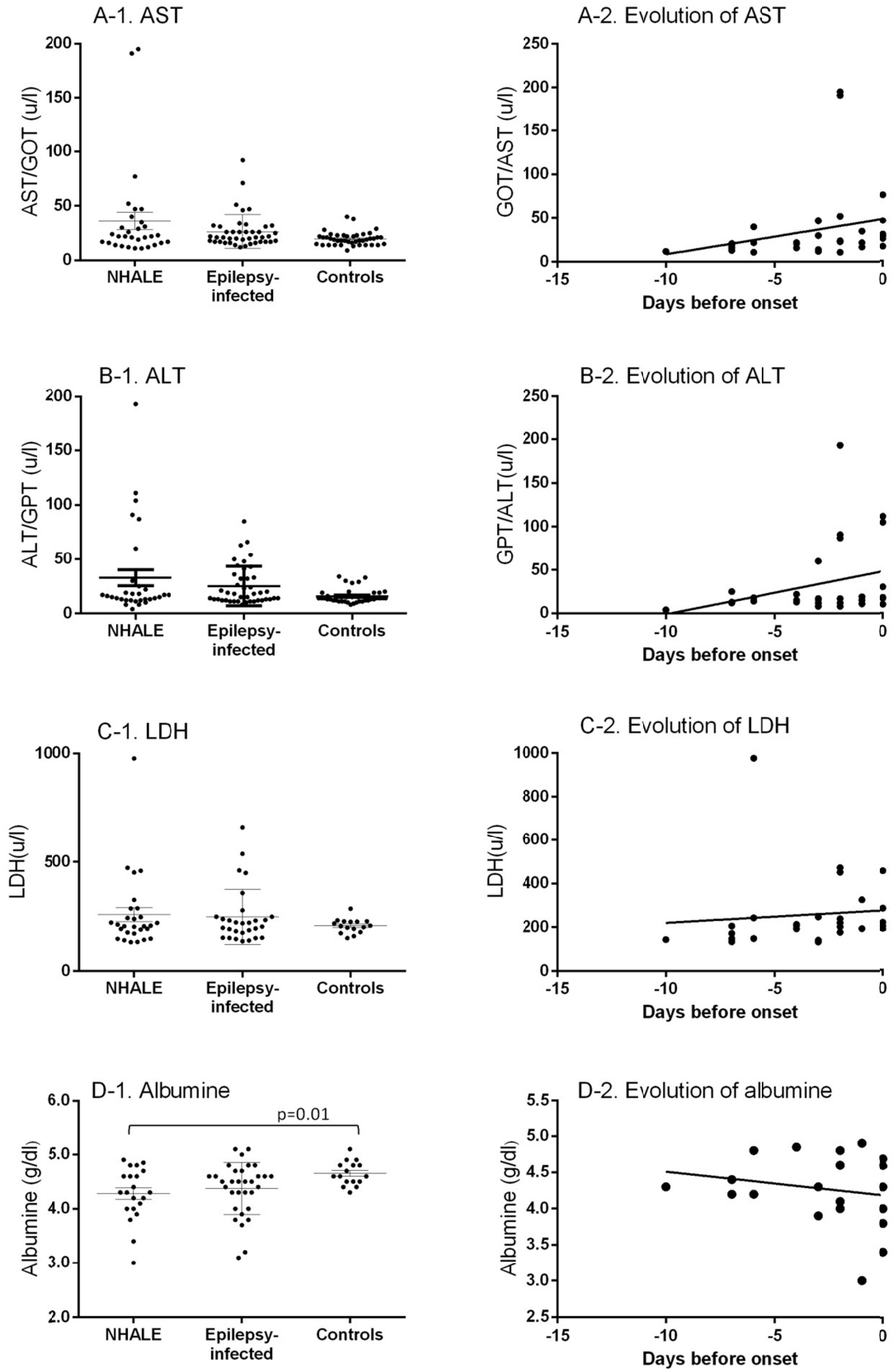

図4.先行症状期の肝機能検査値.

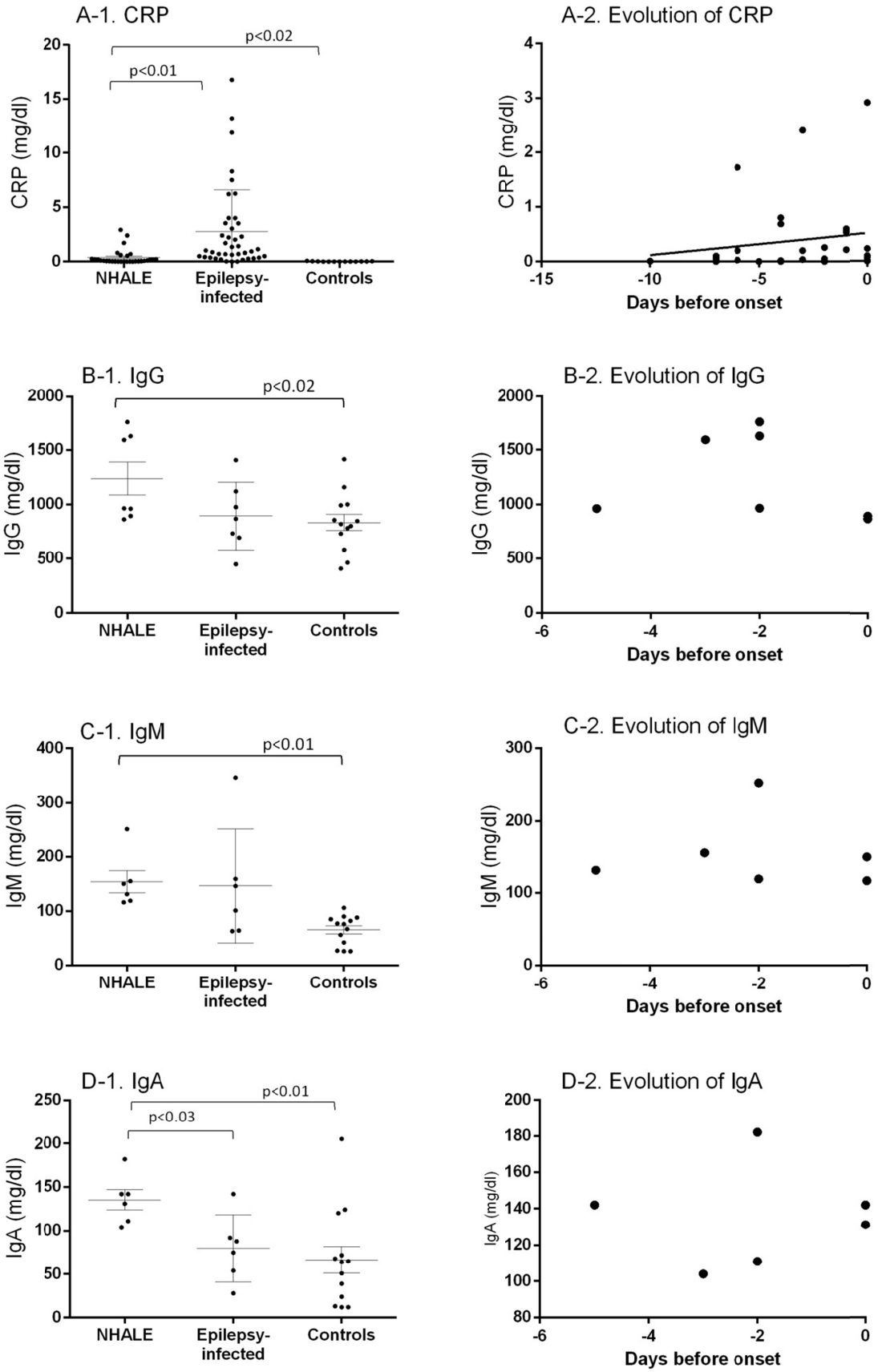

図5．先行症状期の免疫検査値．