

図1. 臨床経過

ヒト免疫グロブリン大量静注療法(#IVIG療法)とステロイド投与を計2クール施注した後より、意識障害と全身性緊張発作が軽快した。ボツリヌス治療(#BTX-A)施注により両手指の麻痺性拘縮が軽快した。

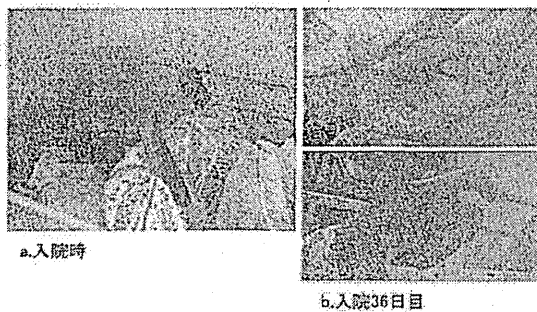


図2. 患者写真

- 入院時、除皮質硬直様の全身緊張発作を断続的に認めた。精神興奮状態で意志疎通不能の状態が約5週間持続した。
- ヒト免疫グロブリン大量静注療法を2クール施注した後に、精神興奮と全身緊張発作が軽快し、両手指の麻痺性拘縮が発覚した。

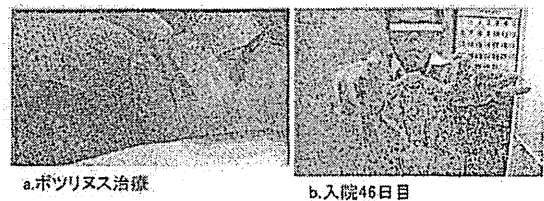


図3. 患者写真

- 針筋電図ガイド下にボツリヌス治療を虫様筋、浅指屈筋・深指屈筋に施注した。
- 手内筋力が回復したが、関節拘縮を残した。

症例

症例: 39歳、男性。

主訴: 精神運動興奮。

既往歴: 特記なし。

家族歴: 特記なし。

生活歴: 飲酒・喫煙なし。

現病歴: 報道カメラマンとして就労していた。

2013年入院30日前より物忘れを自覚し近医脳神経外科を受診したが、神経学所見や脳MRI所見に異常はなかった。入院20日前に全身性痙攣を初発し、近医救急センターに搬送された。入院15日前より異

常言動を認め同センターに搬送されたが、精神興奮著明で精神科措置入院となった。同院でウイルス性脳炎の臨床診断でアシクロビル静脈投与を施注されたが、精神興奮症状の改善は得られず、当院に転院した。

入院経過(図1): 入院時、39度の発熱と血圧上昇(200/100mmHg)、及び頻脈(140bpm)を呈し、精神運動興奮状態で意志疎通は不能であった。フルニトラゼパム/ジアゼパム静注で鎮静した。

神経学所見で、除皮質硬直様に頸部~四肢の筋緊張が著明で、発作性に拳を握りしめたまま上肢を拳

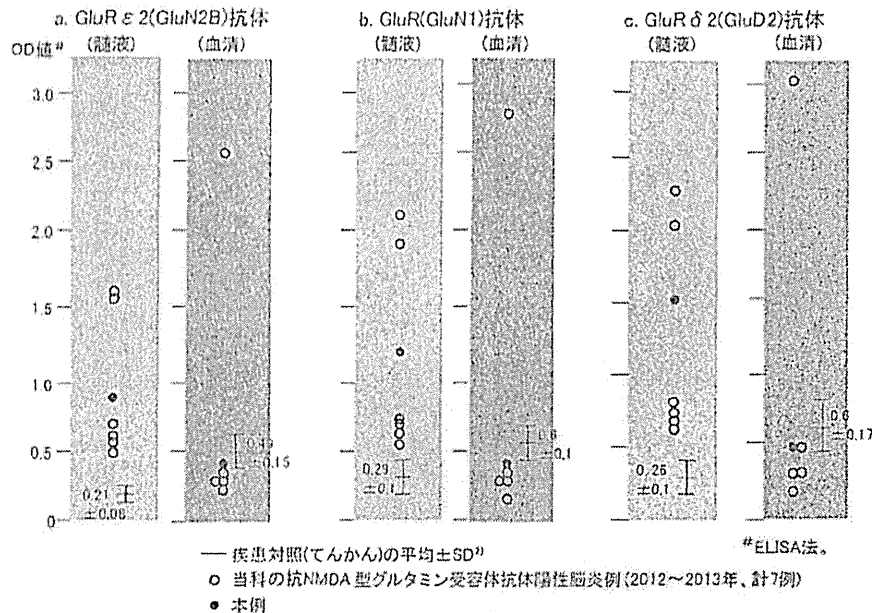


図4. 抗NMDA型グルタミン酸受容体抗体

本例を含め全7例の抗NMDA型グルタミン酸受容体(GluR)抗体陽性脳炎で、脊髄液中の抗体価の上昇を認めた。

a. GluR ε 2(GluN2B)抗体; NMDA型GluR複合体を形成するサブユニットの一つであるGluN2Bに対する抗体。

b. GluR (GluN1)抗体; NMDA型GluR複合体を形成する必須サブユニットのGluN1に対する抗体。

c. GluR δ 2(GluD2)抗体; マウスでは小脳プルキンエ細胞に特異的発現を示すGluD2に対する抗体。

表1-a. 神経伝導検査

正中神経(右): 終末潜時2.8msec, 運動神経伝導速度54.7m/sec, 振幅(手首)17.5μV F波潜時29.5msec, 頻度30%
感覚神経伝導速度54.2m/sec, 振幅(手首)38.5μV
尺骨神経(右): 終末潜時2.2msec, 運動神経伝導速度(手首-肘)53.5m/sec (肘上-肘下)54.2m/sec, (肘下-手)58.2m/sec F波潜時29.8msec, 頻度60%
感覚神経伝導速度48.4m/sec, 振幅(手首)33.5μV
前腕外側皮神経(右): 運動神経伝導速度65.4m/sec, 振幅(前腕)0.25μV
前腕正中皮神経(右): 運動神経伝導速度67.4m/sec, 振幅(前腕)4.8μV
b. 針筋電図
橈腕伸筋: 筋神経興奮(-), Interferenceの低下あり。
深指屈筋: 筋神経所見(-), Interferenceの低下あり。

上し奇声をあげる状態が約1時間続いた(図2-a)。深部腱反射は保たれ、病的反射は認めなかった。

脳波検査で背景脳波は全般性徐波(2Hz δ波)の持続を認めたが、てんかん原性異常を認めず非痙攣性てんかん重積を否定した。脳MRIでは辺縁系を含めて異常所見はなかった。

前医で開始されたアシクロビル静脈投与を計7日投与継続したが症状は軽快なかった。

亜急性発症の記憶力障害と精神症状、運動異常や自律神経障害を呈しており、Baumgartnerらの辺縁系脳炎の診断基準¹⁾を満たしたため、ステロイド静注・ヒト免疫グロブリン大量静注療法(intravenous immunoglobulin therapy: IVIG療法)を施行。症状の軽快はなく、フルニトラゼパム/ジアゼパム静注に

よる鎮静を継続。入院4週目に2クール目のIVIG療法を施した数日後より意識レベルが回復し会話が可能となった。全身性緊張発作も徐々に軽快したが、その時点で両手指の麻痺性拘縮が発覚した(図2-b)。リハビリテーションを開始し、歩行機能は廃用障害から速やかに回復。両手指の麻痺性拘縮は日常生活動作の障害となったため、A型ボツリヌス毒素製剤を施注(図3-a)。両手指の虫様筋に各5単位、浅指屈筋・深指屈筋に各5単位ずつ施注したところ、数日後より手指の伸展が得られ(図3-b)、以降は作業療法を継続した。入院48日目に自宅退院した。

発症より約6カ月が経過し、手指の麻痺性拘縮は軽快し日常生活動作に支障はないが、記憶力障害を強く残しまだ復職はできない状況である。

考 察

本例はウイルス感染症などの前駆症状なく、脊髄液検査で細胞数やインターロイキン6値の異常なく、単純ヘルペスウイルスDNAも陰性であったことから、ウイルス性脳炎を否定した。

亜急性発症の記憶力障害や精神症状のみでなく、全身性筋緊張発作や発熱・血圧上昇など自律神経障

害を伴うことから、統合失調症・混迷状態を臨床診断から除外した。

非痙攣性てんかん重積については経時的脳波モニタリングは装備がなくデジタル脳波検査を施行したが、てんかん原性異常を認めず、臨床診断から除外した。

自己免疫介在性脳炎と臨床診断し、ステロイド投与やIVIG療法を施注し症状が軽快したことや、後に判明した脊髄液中の抗NMDA-GluR抗体が高値であることから(図4)、本抗体の介在した抗NMDA-GluR抗体陽性脳炎と臨床診断した。

本例で回復期に認めた両手指麻痺性拘縮は特異的で、本症では報告がなかった。

尺骨神経、及び正中神経まで含めた末梢神経の損傷の後に生じる麻痺性拘縮(claw hand, total claw hand)はMP関節伸展、PIP・DIP関節は屈曲するが、本例ではMP関節も含めた屈曲拘縮で、神経伝導検査でもF波の障害を認めるものの末梢神経には障害を認めなかった(表1)。血清中の抗ガングリシド抗体は陰性で、腕神経叢MRIも正常であった。

全身性緊張発作が約5週間継続したための廃用性変化により両手指の麻痺性拘縮を引き起こした可能性は残るが、その他の大関節には拘縮を残していなかった。

一次運動野から脊髄前角細胞へ直接シナプスを形成する皮質脊髄路(直接路)は手指の精巧な運動に関与する。しかし、大脳皮質運動野から脊髄に投射する大部分が皮質網様体線維(間接路)にシナプスを形成する³⁾。皮質網様体線維は脳幹網様体脊髄路を経由し、脊髄前角の介在神経(図5)⁹⁾を介して筋緊張コントロールを行うが、NMDA-GluRは早い興奮性シナプス伝達に関与する。さらに、精密保持や歩行などの周期的な屈伸動作において、NMDA-GluRの興奮性シナプス伝達が内在性ペースメーカーとして機能する⁹⁾。

NMDA-GluRは辺縁系や小脳プルキンエ細胞のみならず、脳幹網様体脊髄路から脊髄介在ニューロンへのシナプスに至るまで中枢神経系に広く分布するため、NMDA-GluR抗体によるシナプス伝達の障害は、辺縁系障害のみならず脳幹網様体脊髄路の障害を来し痙攣様の筋緊張異常を引き起こす可能性がある

と思われる。

2012年から2013年の1年間で当科入院治療を行った抗NMDA-GluR抗体陽性脳炎10例中7例(70%)が全身性筋緊張異常を伴っていたが、てんかん原性脳波異常を伴っていたのは2例(20%)のみであった。

全身性筋緊張異常は抗NMDA-GluR抗体による脳幹網様体脊髄路の障害を示唆する重要な所見であり、必ずしもてんかん原性の徴候ではない可能性がある。また同様に精神運動興奮などを呈する統合失調症などを抗NMDA-GluR抗体陽性脳炎の鑑別診断から除外する重要な臨床徴候であると思われる。

抗NMDA-GluR抗体陽性脳炎は免疫治療が奏功し、治療経過が長期間に及んだ場合でも家庭生活まで回復することが多いが、その間の長期臥床に伴う感染症などの合併症管理や、さまざまな併存症管理が重要であることを我々は報告した。本例における麻痺性拘縮も、手指の屈筋・伸筋ともに高度の麻痺があり日常生活動作が不能であったが、痙攣治療のボツリヌス療法が有効で、施注後のリハビリテーションが促進された。合併症のみならず併存症管理が、後遺症の軽減に重要であると考えられる。

報告にあたり患者の承認を得た。報告の要旨は第303回日本内科学会九州地方会(2013年11月)で発表した。

抗ガングリシド抗体を検索いただいた近畿大学医学部楠木進先生に感謝します。

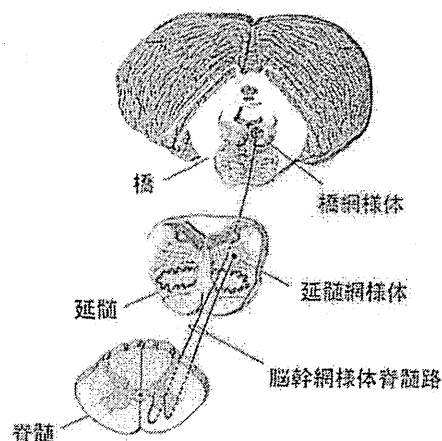


図5. 脳幹網様体脊髄路
橋網様体からの内側網様体脊髄路は脊髄前角の α 運動ニューロンに興奮性シナプスを形成し筋トーンを亢進。
延髄からの外側網様体脊髄路は抑制性介在ニューロンを介して α 運動ニューロンを抑制し筋トーンを低下させる。
これらのシナプスはNMDA型グルタミン酸受容体を介してシグナル伝達される。投射は同側性、全脊髄に及ぶ。

文献4)5)より。

文 献

- 協同医書出版社 2013, 94-135.
- 1) 山本知孝. 非ヘルペス性辺縁系脳炎. 神経内科 2013, 79: 589-600.
 - 2) 高橋幸利. グルタミン酸受容体抗体の意義. 脳と発達 2013, 45: 99-105.
 - 3) 森岡 周. リハビリテーションのための神経生物学入門.
 - 4) Siegel A, eds. The spinal cord. In: Essential Neuroscience, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Wilkins; 2011, 139-168.
 - 5) Bear MF, eds. Spinal control of movement. In: Neuroscience. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Wilkins; 2007, 424-450.

Abstract

A patient with anti-NMDA-type Glutamine receptor antibodies positive encephalitis
accompanied by bilateral paralytic finger contracture

Naomi Kanzato, MD, PhD;¹ Yutaro Nasa, MD;¹ Daisuke Yamazaki, MD;¹ Eriko Ueda, MD;¹
Ayako Tumagari, MD;¹ Kou Nakachi, MD;¹ Sinichi Miyakawa, MD;² Yukitoshi Takahashi, MD, PhD³
Departments of ¹Neurology and ²Psychology of Okinawa Prefectural Nanbu Medical Center & Children's
Medical Center, ³Departments of Clinical research of National epilepsy center

The patient was a 39-year-old man who was a news photographer, he had suffered from forgetfulness for thirty days prior to admission, but his clinical findings and MRI images were normal. Twenty days before admission, he suffered from convulsion. Fifteen days before admission, he became confusion. He was admitted to the psychiatry ward and received Acyclovir^R, without any improvement. At the time of his move to our hospital, he showed a decorticate posture with shout, and we could not communicate with him. MRI findings showed no abnormalities, and electroencephalography revealed no epileptic discharges. We treated him with a steroid infusion followed by intravenous immunoglobulin therapy (IVIG), but no change in his disturbance of consciousness. Four weeks later, we treated him once again with steroids and IVIG, and a few days later his consciousness recovered. We diagnosed him as NMDA-GluR encephalitis with the results of positive findings of anti-NMDA-type Glutamine receptors antibodies (anti-NMDA-GluR antibodies) within his cerebrospinal fluid. At this time, his bilateral fingers exhibited paralytic contracture making his daily activities difficult to perform. We administered type A Botulinum neurotoxin to the intrinsic muscles of his hands and the flexor muscles of his arms, which released his fingers from contracture. Six months later the onset of the disease, he was able to perform normal daily activities, but his memory disturbance persisted as a result of sequelae. His bilateral finger contracture was a specific finding that has not been previously reported with NMDA-GluR encephalitis. This findings was similar to a total claw hand, but his peripheral nerves were intact in a nerve conduction study, and MRI findings of the brachial plexus were normal. Reticulospinal tract of the brainstem are synapsed to anterior horn cells, thereby controlling muscle tonus. The NMDA-type GluR participates in excitatory synapse conduction, consequently, anti-NMDA-GluR antibodies could injure the function of reticulospinal tract, accompanied by muscle hypertonus such as spasticity. Between 2012 and 2013, ten patients were admitted to our ward with NMDA-GluR encephalitis, of these patients 7/10 (70%) exhibited muscle hypertonus, although only 2/10 (20%) experienced an epileptic seizure. Muscle hypertonus is an important findings indicating injury to the reticulospinal tract, rather than the disturbance of limbic system or Perkinje cells of the cerebellum.

Key words: anti-NMDA-type Glutamine receptors positive encephalitis, anti-NMDA-type Glutamine receptors antibody, reticulospinal tract, muscle hypertonus.

原 著

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

戸島 麻耶¹⁾ 人見 健文¹⁾²⁾ 陣上 直人¹⁾ 谷岡 洸介¹⁾ 山門 穂高¹⁾
松本 理器¹⁾³⁾ 高橋 幸利⁴⁾ 池田 昭夫^{1)3)*} 高橋 良輔¹⁾

要旨：症例1（40歳男性）、頭痛、発熱の軽快後に右下肢ミオクローヌスが出現し、クロナゼパム投与後軽快した。症例2（42歳男性）、右下肢ミオクローヌス、発話停滞、全般強直間代発作が出現しステロイドパルス療法で一旦軽快も、症状再燃し、パルス療法を再度おこない軽快した。2例とも髄液蛋白と細胞数上昇、右脛骨神経刺激でC反射、脳波上筋放電に先行する頭蓋頂最大の棘波、頭部MRI上頭頂部に点状高信号域をみとめた。以上より急性髄膜脳炎経過中に局所性皮質反射性ミオクローヌスをきたしたと考えられた。血清・髄液中に抗グルタミン酸受容体ε2抗体が検出されたことより、自己免疫機序が病態に関与している可能性が示唆された。

（臨床神経 2014;54:543-549）

Key words：皮質性反射性ミオクローヌス、抗グルタミン酸受容体抗体、無菌性髄膜脳炎、陰性運動発作

はじめに

ミオクローヌスは突然おこる電撃的な不随意運動の総称で、病態生理学的分類が比較的よくもちいられる。責任病巣の部位により皮質性、皮質下性、脊髄性に分けられる¹⁾。皮質性ミオクローヌスは一次運動感覚皮質に生じたてんかん性異常発射の結果、皮質脊髄路を介してミオクローヌスが当該筋（群）に生じるもので、陽性・陰性ミオクローヌス、自発性・刺激反射性ミオクローヌスがともにみられることが多い¹⁾²⁾。電気生理学的には脳波でミオクローヌスに先行する棘波、短潜時体性感覚誘発電位での皮質成分の巨大化、皮質經由長ループ反射の亢進をみとめれば、皮質反射性すなわち皮質起源と判断される³⁾。

グルタミン酸受容体（anti-glutamate receptor; GluR）は興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸の受容体で、2001年にRasmussen症候群においてGluRのサブユニットの一つであるGluRe2に対する抗体が報告された⁴⁾。抗GluRe2抗体はRasmussen症候群以外にも非ヘルペス性急性辺縁系脳炎などの急性脳炎・脳症⁵⁾、亜急性および慢性の傍腫瘍性辺縁系脳炎⁵⁾、橋本脳症⁶⁾などで陽性になり、中枢神経系の自己免疫学的機序による病態に関与するとされている。

今回われわれは、急性無菌性髄膜脳炎の経過中に主に右下

肢に限局した皮質由来の陽性・陰性ミオクローヌスをみとめ、血清・髄液中の抗GluRe2抗体が陽性であった2例を経験した。局所性の皮質反射性ミオクローヌスが急性髄膜脳炎の経過中に出現することはきわめてまれであり、その発生機構に抗グルタミン酸受容体抗体の関与の可能性が示唆されたので報告する。

症 例

症例1：40歳、男性、右きき

主訴：動作時の右上肢ふるえ、歩行時の右下肢脱力

既往歴：高血圧、脂質異常症。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2010年7月某日（発症第1日目）より頭痛、発熱、倦怠感をみとめ、発症第8日目より車の運転時に右手がふるえ、歩行時に右下肢の間欠的な脱力が出現した。発症第9日目近医受診し、髄液検査にて細胞数272/μl（単核球99/μl、多形核球173/μl）、蛋白43.6mg/dl、ブドウ糖74mg/dl、HSV-PCR陰性、塗沫染色陰性であり、急性髄膜脳炎をうたがわれセフトリアキソンを投与された。その後頭痛、発熱、倦怠感は消失したが右上下肢の症状は残存した。発症第45日目より右下肢の間欠的脱力がふたたび悪化したため発症第55日目当院に入院した。

*Corresponding author: 京都大学医学部附属病院神経内科〔〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町54番地〕

¹⁾ 京都大学医学部附属病院神経内科

²⁾ 京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学講座、臨床病態検査学講座

³⁾ 京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学講座

⁴⁾ 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター臨床研究部・小児科

（受付日：2013年8月28日）

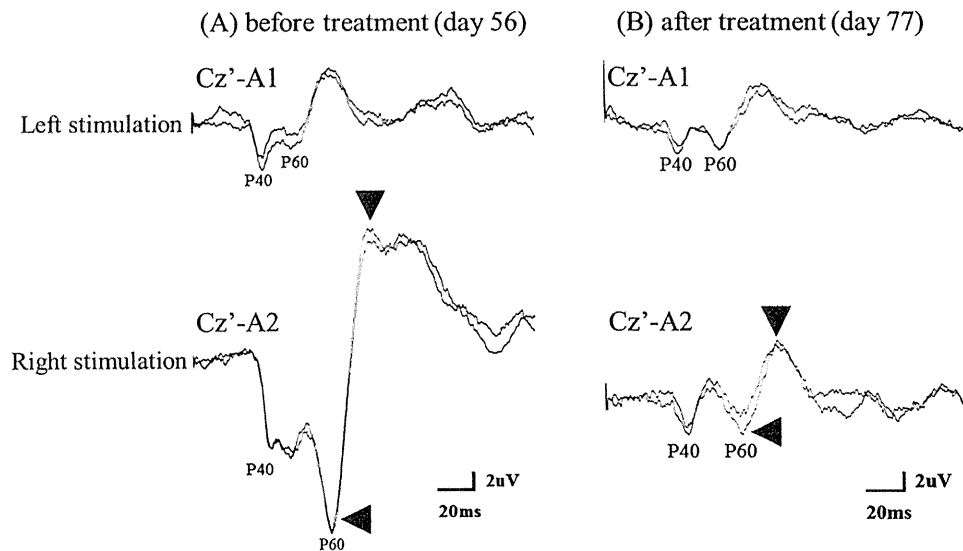


Fig. 1 Scalp-recorded somatosensory evoked potentials (SEPs) to the left (upper column) and right tibial nerve stimulation (lower column) before (A) and after treatment (B) in Patient 1 with the interval of 21 days.

A: The amplitudes of P40, P60 and following components by the right tibial nerve stimulation were enlarged (black arrow heads) as compared with those by the left tibial nerve stimulation. B: The enlarged amplitudes of P40, P60 and following components (black arrow heads) by the right tibial nerve stimulation normalized after administration of clonazepam.

入院時現症：一般身体所見に特記事項はなかった。神経学的所見では四肢の筋力低下はなく、上肢の腱反射は正常、膝蓋腱反射、アキレス腱反射は両側ともに亢進していたが、病的反射は陰性であった。動作時に右大腿四頭筋、下腿三頭筋に陽性および陰性のミオクローヌスをみとめた。ミオクローヌスは音、触覚刺激で誘発されなかった。右下肢の間欠的脱力のため歩行は困難であった。その他脳神経、協調運動、感覚に明らかな異常をみとめなかった。

検査所見：血算、一般生化学、凝固系は正常範囲内であった。水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV)、ヒト単純ヘルペスウイルス (HSV) の抗体価はいずれも既感染パターンを示した。抗 GAD 抗体は陰性であった。抗 GluRe2-NT2 抗体が 0.594 (ELISA 法による疾病対照血清 OD 値平均; 0.202, SD; 0.082) と陽性であった。髄液所見は発症第 64 日目には細胞数 $6/\mu\text{l}$ (単核球 $6/\mu\text{l}$, 多形核球 $0/\mu\text{l}$), 蛋白 42.7 mg/dl , ブドウ糖 58 mg/dl , IgG index 0.47, オリゴクローナルバンド陰性であった。VZV, HSV, CMV 抗体価はいずれも陰性であった。抗 GluRe2-NT2 抗体が 0.725 (ELISA 法による非炎症性部分てんかん対照髄液 OD 値平均; 0.198, SD; 0.066) と陽性であった。電気生理学的検査では、表面筋電図で動作時に右大腿四頭筋に陽性・陰性ミオクローヌスをみとめた。右脛骨神経刺激で C 反射 (潜時: 83.2 ms) をみとめ、体性感覚誘発電位では右脛骨神経刺激で P40 以降の成分の振幅増大をみとめた (Fig. 1A)。また jerk-locked back averaging では右大腿四頭筋のミオクローヌスの筋放電開始に 22 ms 先行して頭皮上 Cz を最大とする陽性棘波をみとめた。頭部 MRI では fluid attenuated inversion

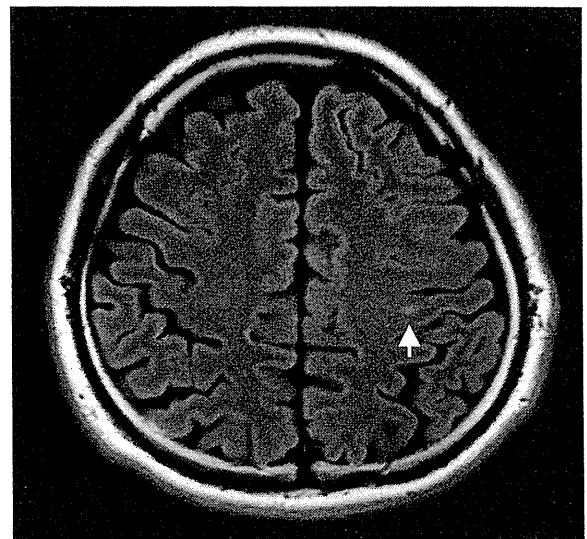


Fig. 2 Brain magnetic resonance imaging (MRI) of Patient 1 on day 56 (1 day after admission).

Axial brain fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) MRI (TR 8,000/TE 409) showed a small high intensity area in the left postcentral gyrus (a white arrow).

recovery (FLAIR) 画像で左中心後回に点状の高信号域をみとめた (Fig. 2) が、造影効果はなかった。 ^{123}I -IMP-SPECT, FDG-PET はいずれも有意な集積亢進も低下もみとめなかった。

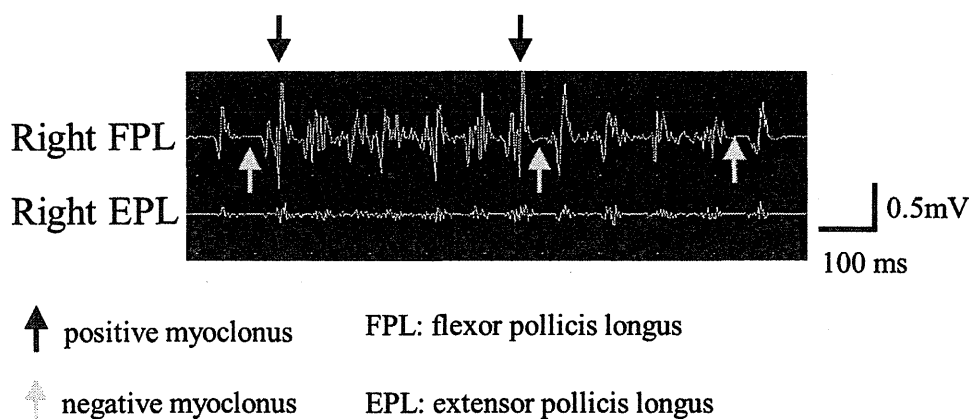


Fig. 3 Surface electromyogram (EMG) of Patient 2 on day 50 (3 days after admission).

Surface EMG disclosed positive (black arrows) and negative (gray arrows) myoclonus during sustained contraction of the right flexor pollicis longus muscles.

入院後経過：発症第57日目よりクロナゼパム 0.5 mg/day 内服を開始したところミオクローヌスは改善し、発症第64日目には歩行可能になった。発症第77日目に電気生理学的検査をおこなったところ、右脛骨神経刺激時のC反射は消失し、右脛骨神経刺激による体性感覚誘発電位のP40以降の成分の振幅増大は消失した(Fig. 1B)。クロナゼパム開始4ヵ月後には症状消失したためクロナゼパム終了し、以降2年間で再発をみとめていない。

症例2：43歳、男性、生来左ききであったが幼少年期に右ききに訂正

主訴：右下腿びくつき、歩行時の右下肢脱力、意識減損発作
既往歴：特記事項なし。

家族歴：長男：注意欠陥多動性障害で脳波異常あり、抗てんかん薬内服中、次男：6歳時にけいれん発作あり、抗てんかん薬内服中。

現病歴：2012年8月某日(発症第1日目)より右下腿のびくつき、歩行時の右下肢の脱力をみとめ、発症第6日目より「頭に浮かぶ言葉が口に出せなくなる」という症状が間欠的に出現し、発症第10日目には全般強直間代発作をきたした。近医受診し髄液検査にて細胞数 $25/\mu\text{l}$ (単核球 $23/\mu\text{l}$ 、多形核球 $2/\mu\text{l}$)、蛋白 57.0 mg/dl 、ブドウ糖 59 mg/dl 、HSV-PCR陰性であり、急性髄膜炎をうたがわれステロイドパルス、アシクロピルを投与され、症状は一旦消失したが、発症第35日目より右下腿の症状が再燃し、数秒間の意識減損発作もみとめるようになったため、発症第47日目当院に入院した。

入院時現症：一般身体所見では皮疹、紅斑、眼球・口内乾燥症状、関節症状をみとめず特記事項はなかった。神経学的所見としては四肢の筋力低下はなく、四肢深部腱反射は正常であった。安静時・動作時に右前脛骨筋、腓腹筋に陽性および陰性のミオクローヌスをみとめた。右下肢の間欠的脱力のため歩行は困難であった。その他脳神経、協調運動、感覚に明らかな異常をみとめなかった。

検査所見：血算、凝固系は正常範囲内であった。一般生化学でAST/ALT $31/50\text{ IU/l}$ 、赤沈(1時間) 20 mm と軽度高値、リウマトイド因子 42.3 IU/ml と高値であった。乳酸 21.1 mg/dl 、ピルビン酸 1.48 mg/dl と高値であったが好気性運動負荷試験での乳酸、ピルビン酸値の上昇はみとめなかった。VZV、HSV、CMVの抗体価はいずれも既感染パターンを示した。抗核抗体は陰性、抗GAD抗体は陰性、甲状腺機能正常だが抗TG抗体 58 IU/ml 、抗TPO抗体 128 IU/ml と高値、抗NAE抗体は陰性であった。抗GluRe2-NT2抗体が 0.424 (ELISA法による疾病対照血清OD値平均 0.202 , SD 0.082)と陽性であった。なお、後日測定した抗SS-A抗体、抗SS-B抗体、抗ds-DNA抗体、抗ss-DNA抗体はいずれも陰性であった。髄液所見は発症第27日目には細胞数 $10/\mu\text{l}$ 、蛋白 62.8 mg/dl 、ブドウ糖 55 mg/dl 、IgG index 0.90 、オリゴクローナルバンド陰性であった。VZV、HSV、CMV、インフルエンザA・B抗体価はいずれも陰性であった。抗TG抗体、抗TPO抗体、アンジオテンシン変換酵素、可溶性インターロイキン2受容体は陰性であった。抗GluRe2-NT2抗体が 0.776 (ELISA法による非炎症性部分てんかん対照髄液OD値平均 0.198 , SD 0.066)と陽性であった。電気生理学的検査では、表面筋電図で動作時に右長母趾屈筋、右長母趾伸筋における陽性・陰性ミオクローヌスをみとめた(Fig. 3)。右脛骨神経刺激でC反射(潜時 75.3 ms)をみとめた。体性感覚誘発電位は発症第27日目には脛骨神経刺激検査で頭皮上Cz'でのP40-N48の振幅が右足刺激で $0.96\text{ }\mu\text{V}$ 、左足刺激で $3.01\text{ }\mu\text{V}$ と左右差をみとめたが、発症第47日目には右 $3.42\text{ }\mu\text{V}$ 、左 $4.41\text{ }\mu\text{V}$ と右足刺激での振幅の増大傾向をみとめた。脳波で右前脛骨筋のミオクローヌスによる筋放電に平均 34 ms 先行する頭皮上Cz最大の棘波をみとめた(Fig. 4)。頭部MRIではdiffusion weighed image(DWI)で両側上前頭回から頭頂部にかけて点状の高信号域が散在した(Fig. 5)。 ^{123}I -IMP-SPECT、FDG-PETではいずれも有意な集積亢進も低下もみとめなかった。

入院後経過：発症第47日目よりレベチラセタム 500 mg/day 、

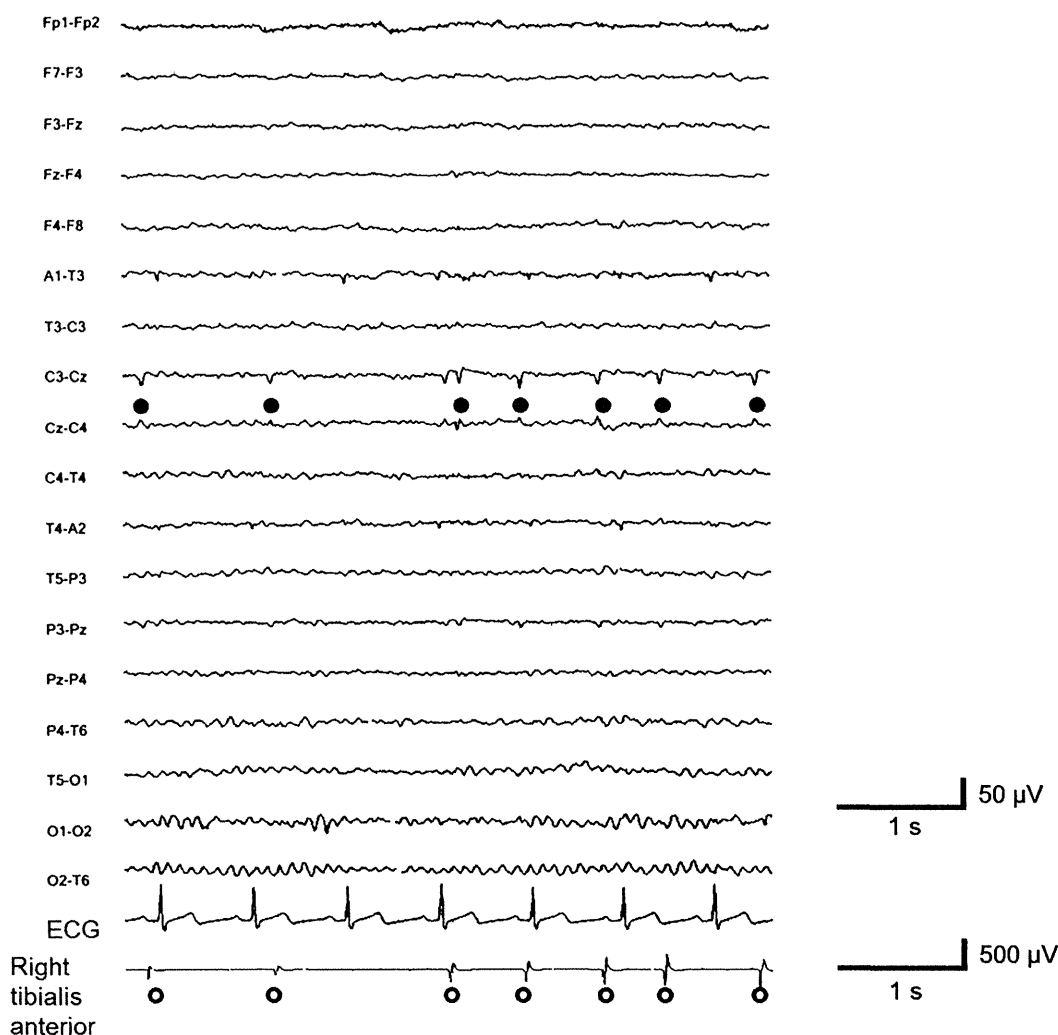


Fig. 4 Electroencephalogram-electromyogram (EEG-EMG) polygraphic recording in Patient 2 on day 47 (the day of admission).

Polygraph recording on day 47 disclosed that sharp waves at Cz (black circles) always preceded EMG discharge of the right tibialis anterior muscle (white circles) by 34 ms on average. ECG: electrocardiography.

クロナゼパム 0.5 mg/day 開始したところ意識減損発作は消失，右下肢ミオクローヌスも軽快した。発症第 49 日目よりステロイドパルス（メチルプレドニゾロン 1,000 mg/day × 3 日間）を 3 コール計 9 日間施行しその後プレドニゾロン 25 mg/day より内服開始し漸減した。発症第 55 日目には症状は消失，表面筋電図でもミオクローヌスの消失を確認した。発症第 62 日目の髄液所見は細胞数 1/μl，蛋白 32.9 mg/dl，ブドウ糖 59 mg/dl，IgG index 0.47 と正常化した。症状消失していたため 5 ヶ月後にレベチラセタム，クロナゼパム，プレドニゾロン終了し，以降 3 ヶ月で再発をみとめていない。

考 察

本 2 症例とも，右脛骨神経刺激で C 反射をみとめ，右脛骨

神経刺激による皮質の短潜時性感覚誘発電位の皮質成分の振幅増大もしくは経過中の振幅の変動があり，頭皮上脳波では筋放電に先行する棘波を Cz にみとめたことから，右下肢に限局した局所性の皮質反射性ミオクローヌスと考えられた。2 例ともミオクローヌスは一過性で，髄液中の蛋白，細胞数上昇が臨床経過と一致していたことから急性髄膜脳炎が今回の病態に関与したことが強く示唆された。皮質性ミオクローヌスの原因疾患は多数あり，代表的なものは進行性ミオクローヌスてんかん，無酸素脳症後ミオクローヌス，Creutzfeldt-Jakob 病などであるが¹⁾，一般に全般性あるいは全身に多巣性に多発する。急性髄膜脳炎にともなう症例は検索しえた範囲では，少なくとも局在性の皮質性ミオクローヌスはみとめなかったが，抗 GluR2 抗体陽性の自己免疫性脳炎で持続性部分てんかん (epilepsia partialis continua; EPC)，動

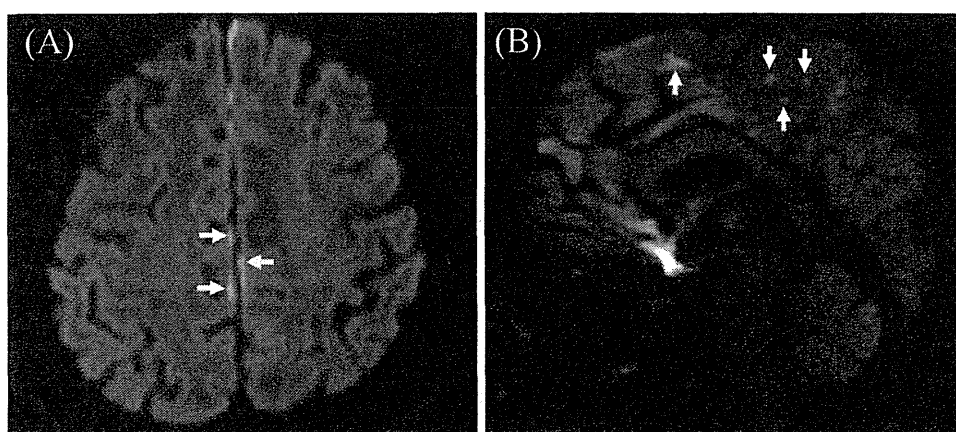


Fig. 5 Brain magnetic resonance imaging (MRI) on day 47 (the day of admission) (A) and on day 53 (after 3 days of steroid pulse therapy) (B) of Patient 2.

Axial brain diffusion weighted image (DWI) (TR 5,000/TE 77/b value = 1,000 sec/mm²) on day 46 and sagittal brain DWI (TR 5,000/TE 77/b value = 1,000 sec/mm²) on day 53 showed the small high intensity areas in the left superior frontal gyrus, the bilateral precentral gyri and the left postcentral gyri (white arrows).

作性のミオクローヌスをきたした報告がある⁷⁾。この既報においては、ミオクローヌスの他にも振戦やアステキシスなど多彩な不随意運動をきたし、ミオクローヌスを両側にみとめ、左視床と両側前頭葉が主病巣と考えられたことが本例とことなる。またミオクローヌスの電気生理学的検討はなされておらず、皮質の関与についても不明である。さらに、本2症例ともに血清・髄液中の抗 GluRe2-NT2 抗体が陽性であった。抗 GluR 抗体の測定法は複数存在するが、GluR のサブユニット $\epsilon 2$ の N 末に対する抗体である抗 GluRe2-NT2 抗体は、急性期脳炎症状に広く寄与するとされているが⁵⁾、疾患や病態関与について特異性は未だみだされていない。なお抗 GluRe2-NT2 抗体は ELISA 法での半定量化が可能であり、感度も他の測定法と比して劣らないとされる⁸⁾。抗 GluR 抗体が産生される機序は明らかでないが、急性感染を契機に血液中に抗体が産生されて血液脳関門を通過する⁹⁾、感染、外傷などを契機とした T 細胞の組織障害の結果として中枢神経系で抗体が産生される¹⁰⁾ などの仮説がある。抗 GluRe2 抗体関連の急性病態は標的病変や画像所見も様々な報告があり、一般には抗体は非ヘルペス性急性辺縁系脳炎に代表される辺縁系症状に関与する⁵⁾が、てんかんと関連も示唆されており¹¹⁾、Rasmussen 症候群あるいは急性脳炎・脳症で EPC を呈した症例、非進行性の EPC を呈した症例で高率に陽性をみとめた¹²⁾。また、局所性皮質反射性ミオクローヌスは大脳皮質のてんかん性興奮活動に対応してミオクローヌスが生じるものであり、断片的てんかん性けいれん発作 (fragmented epileptic convulsion) とみなされ、EPC と共通した病態生理学的背景が強く示唆される。抗 GluRe2 抗体の皮質への親和性や電気生理学的な作用は不明で⁸⁾さらなるデータの蓄積および研究が必要ではあるが、本例および過去の類似報告⁷⁾は、抗 GluRe2 抗体が皮質性ミオクローヌス形成に関与している可能性を示

唆する。病態へのかかわりについては、症例 1 は急性期の髄液所見で多形核球優位の細胞数上昇をみとめ、症状が軽快した後にミオクローヌスが出現しており、傍感染性あるいは後感染性に抗 GluRe2 抗体が産生され病態に関与したと考えられる。一方症例 2 は明らかな先行感染なくミオクローヌスが出現し、髄液中の細胞数上昇は軽度、ステロイドパルスが著効したことからより自己免疫性の髄膜炎がうたがわれ、病因あるいは病態に抗 GluRe2 抗体が関与したと考えられる。以上より、急性髄膜炎、あるいは髄膜炎にともない二次的に抗 GluRe2 抗体を介した自己免疫機序、もしくはその両者により局所性の皮質反射性ミオクローヌスがおこったと考えられる。

責任病巣に関しては、本報告の2例とも MRI で一次感覚野に相当する部位に病変をみとめたことから、同部位の病態への関与が示唆される。一般に皮質反射性ミオクローヌスは限局した病変によっておこること自体がまれである¹³⁾。既報においては本症例と同様に一次感覚野をふくむ局所性病変にともなうものが散見され、診断は皮質異形成¹⁴⁾¹⁵⁾、gliosis¹⁶⁾、focal atrophy¹⁷⁾と様々であるが、髄膜炎にともなうものは検索しえた範囲ではなかった。また症例 2 においては右下肢に限局した陽性・陰性ミオクローヌスに加えて、おそらく陰性運動発作 (negative motor seizure; NMS) によると考えられる発作性の発話停滞をみとめた。NMS はてんかん発作の一症状として報告されており、意識保持下に随意的な持続筋収縮あるいは連続した随意運動が遂行できなくなる発作である。責任領域は前補足運動野にある補足陰性運動野 (supplementary negative motor area; SNMA) が考えられており¹⁸⁾、症例 2 では下肢一次感覚運動野から前方に位置する SNMA へのてんかん性異常発射の波及もしくは上前頭回の病変からのてんかん性異常発射により NMS が生じたと考えられる。

診断に関しては、症例 2 では血清の抗 TG 抗体、抗 TPO 抗体が高値であったが血清抗 NAE 抗体、髄液抗 TG 抗体、抗 TPO 抗体は陰性であった。乳酸、ビリルビン酸も高値であったが好気性運動負荷試験において乳酸、ビリルビン酸値の上昇はみとめなかった。以上より鑑別疾患として考慮した橋本脳症、ミトコンドリア病は否定的と考えた。

治療に関しては、症例 1 のミオクローヌスはクロナゼパムの投与のみで寛解したが、症例 2 はステロイドパルス療法後再燃した。再燃前は自覚症状をみとめなかったが髄液所見で蛋白が軽度高値であり、髄膜脳炎が完治していなかった可能性が考えられた。本 2 症例における抗 GluRe2 抗体の測定は一時点のみであったが、抗 GluRe2 抗体は前述のように様々な急性の病態で陽性になり、疾患の特異的なマーカーというよりも免疫療法の適応を示唆する治療マーカーとなることが期待されている⁸⁾。症例 2 のように臨床症状は一旦軽快したが炎症が遷延し再燃がうたがわれる症例に対して、抗炎症療法の追加を考慮する際に髄液検査だけでなく抗 GluRe2 抗体の測定が有用である可能性がある。

本論文の要旨は第 97 回日本神経学会近畿地方会 (2012 年 12 月 8 日、大阪) で発表した。

謝辞：論文執筆にあたって貴重なコメントをいただきました済生会野江病院神経内科福田英俊先生、河野隆一先生に深謝いたします。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Shibasaki H, Hallett M. Electrophysiological studies of myoclonus. *Muscle Nerve* 2005;31:157-174.
- 2) 小林勝哉, 松本理器. 陰性ミオクローヌス—発生機序と解析. *Clin Neurosci* 2012;30:807-812.
- 3) 林 明人. 皮質性ミオクローヌス. *Clin Neurosci* 2007;25:298-300.
- 4) 高橋幸利. 小児期中枢神経系感染症による難治てんかんにおける抗 GluRe2 自己抗体の存在. *日小児会誌* 2002;106:1402-1411.
- 5) 高橋幸利, 久保田裕子, 山崎悦子ら. ラスムッセン脳炎と非ヘルペス性急性性辺縁系脳炎. *臨床神経* 2008;48:163-172.
- 6) 新堂晃大, 伊井裕一郎, 佐々木良元ら. 血清と髄液中の抗グルタミン酸受容体 $\epsilon 2$ 抗体が陽性で非ヘルペス性急性性辺縁系脳炎様の症状を呈した橋本脳症の 1 例. *臨床神経* 2007;47:629-634.
- 7) 加藤裕司, 中里良彦, 田村直俊ら. 持続性部分てんかん、動作性ミオクローヌスが持続した抗グルタミン酸受容体抗体陽性の自己免疫性脳炎. *臨床神経* 2007;47:429-433.
- 8) 高橋幸利, 保立麻美子, 植田佑樹ら. グルタミン酸受容体抗体. *Brain Nerve* 2013;65:345-353.
- 9) Rogers SW, Andrews PI, Gahring LC, et al. Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. *Science* 1994;265:648-651.
- 10) Takahashi Y, Matsuda K, Kubota Y, et al. Vaccination and infection as causative factors in Japanese patients with Rasmussen syndrome: molecular mimicry and HLA class I. *Clin Dev Immunol* 2006;13:381-387.
- 11) 高橋幸利, 高木佐知子, 西村成子ら. てんかんと抗 NMDA 受容体抗体. *Clin Neurosci* 2006;24:219-221.
- 12) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al. Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. *Neurology* 2003;61:891-896.
- 13) Kuzniesky R, Berkovic S, Andermann F, et al. Focal cortical myoclonus and rolandic cortical dysplasia: clarification by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1988;23:317-325.
- 14) 中川寧子, 松本理器, 池田昭夫ら. 一次体性感覚野の皮質異形成にともない難治部分発作と皮質反射性ミオクローヌスを示した 1 例. *臨床神経* 2006;46:335-338.
- 15) Noachtar S, Holthausen H, Lüders HO. Epileptic negative myoclonus. Subdural EEG recordings indicate a postcentral generator. *Neurology* 1997;49:1534-1537.
- 16) Cowan JM, Rothwell JC, Wise RJ, et al. Electrophysiological and positron emission studies in a patient with cortical myoclonus, epilepsy partialis continua and motor epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:796-807.
- 17) Obeso JA, Rothwell JC, Marden CD. The spectrum of cortical myoclonus. From focal reflex jerks spontaneous motor epilepsy. *Brain* 1985;108:193-224.
- 18) Ikeda A, Hirasawa K, Kinoshita M. Negative motor seizure arising from the negative motor area: is it ictal apraxia? *Epilepsia* 2009;50:2072-2084.

Abstract**Two cases of acute onset of focal cortical reflex myoclonus following acute aseptic meningoencephalitis with positive anti-glutamate receptor autoantibody**

Maya Tojima, M.D.¹⁾, Takefumi Hitomi, M.D., Ph.D.^{1,2)}, Naoto Jingami, M.D.¹⁾, Kosuke Tanioka, M.D.¹⁾,
Hodaka Yamakado, M.D., Ph.D.¹⁾, Riki Matsumoto, M.D., Ph.D.^{1,3)}, Yukitoshi Takahashi, M.D.⁴⁾,
Akio Ikeda, M.D., Ph.D.^{1,3)} and Ryosuke Takahashi, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Kyoto University Hospital

²⁾Department of Respiratory Care and Sleep Control Medicine & Department of Clinical Laboratory Medicine,
Kyoto University Graduate School of Medicine

³⁾Department of Epilepsy, Movement Disorders and Physiology, Kyoto University Graduate School of Medicine

⁴⁾National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders

Patient 1 was a 40-year-old man, who suffered from right leg myoclonus 1 week after an episode of fever and headache. Myoclonus disappeared 4 months after administration of clonazepam. Patient 2 was a 42-year-old man, who suffered from right leg myoclonus, attacks of speech arrest and a generalized tonic-clonic seizure. His symptoms disappeared after steroid-pulse therapy, but right leg myoclonus and episodic impairment of consciousness recurred within a month. He underwent another steroid-pulse therapy and his symptoms disappeared. In both patients, cerebrospinal fluid (CSF) study showed pleocytosis and elevated protein level, electrophysiological study showed cortical reflex by stimulation of the right tibial nerve, and brain MRI showed the high intensity area in the left parietal lobe. In addition, on electroencephalogram (EEG) spikes at vertex preceded myoclonic jerk of the right tibialis anterior muscle in both patients. These findings indicate that focal cortical reflex myoclonus was accompanied by acute central nervous system (CNS) infection. Furthermore, in both patients, autoantibody against glutamate receptor subunits $\epsilon 2$ was detected both in serum and CSF, which also suggest that autoimmune mechanism contributed in the pathophysiology of acute development of focal cortical reflex myoclonus.

(Clin Neurol 2014;54:543-549)

Key words: cortical reflex myoclonus, anti-glutamate receptor autoantibody, non-bacterial meningoencephalitis, negative motor seizure



水痘感染に合併した非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の4歳女児例

よこやまももこ
横山桃子^{※1,2}

みね じゅん
美根 潤^{※1}

きし かずこ
岸 和子^{※1}

ほりえ あきよし
堀江昭好^{※1}

やまぐちせいじ
山口清次^{※1}

たかはしゆきとし
高橋幸利^{※3}

要旨

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎は、辺縁系症状で始まる急性脳炎で感染症に伴うもの、腫瘍に伴うものなどがある。今回我々は、水痘に合併した非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の4歳女児を経験した。

異常行動、意識レベルの低下、右共同偏視で発症し、水疱性発疹がみられた。血液、髄液ともGluN2B抗体の上昇を認めた。髄液中VZV-PCRは陰性であった。脳血流シンチで左側頭葉内側に血流低下を認めた。アシクロビル、 γ グロブリン、ステロイドパルス治療等を開始した。ステロイドパルス治療中に意識レベルは段階的に改善したが、精神症状が残存し、第4病日に γ グロブリンを再投与した。その後意識清明となり、後遺症なく退院した。

GluN2B抗体の上昇、髄液VZV-PCR陰性より、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎と考えた。脳血流シンチ所見より、発病の機序として自己抗体の関与に加え、血管炎などの血管障害が関与し、免疫療法が有効であった可能性を考える。

[小児科臨床 67:1481,2014]



KEY WORDS

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎、水痘、GluN2B抗体、ステロイドパルス治療

はじめに

辺縁系脳炎とは、海馬・扁桃体などの辺縁系を主座とする脳炎であり、初期に精神症状、記憶障害などの辺縁系症状が出現し、その後意識障害・けいれんなどの脳炎症状が進行する¹⁾。このうち非ヘルペス性急性辺縁系脳炎は、単純ヘルペスウイルスの直接侵襲を除いたものである²⁾。

水痘感染に伴う症例の報告は診断が必ずしも容易でなく、明確な治療指針は確立されていない。

今回我々は、水痘感染に伴って発症した傍感染性非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の4歳女児を経験したので報告する。

症例

症例：4歳、女児

※1：島根大学医学部 小児科（〒693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1）

※2：大田市立病院 小児科

※3：静岡てんかん・神経医療センター

表 検査所見

血算		血液ガス (前医)		髄液検査	
WBC	10,000 / μ L	pH	7.078	細胞数	0 / 3
RBC	478 万 / μ L	pCO ₂	93.4 mmHg	糖	79 mg/dL
Hb	12.8 g/dL	HCO ₃	26.9 mmHg	蛋白	28 mg/dL
Hct	37.8 %	BE	-5.7	VZV-PCR	陰性
Plt	24.7 万 / μ L				
生化学検査		GluN2B 抗体		NT2	CT1
TP	7.1 g/dL	LDH	225 IU/L	血液	0.734
Alb	4.3 g/dL	CK	60 IU/L	髄液	1.122
BUN	10.5 mg/dL	Na	137 mEq/L		(0.198 \pm 0.066)
Crea	0.22 mg/dL	K	3.7 mEq/L	VZV 抗体 (血液)	当日
NH ₃	56 μ g/dL	Cl	105 mEq/L	VZV-IgG	23.0
AST	29 IU/L	CRP	0.10 g/dL	VZV-IgM	0.14
ALT	11 IU/L	血糖	149 mg/dL		1.74
ループス AC	1.09 (<1.3)	抗カルジオリピン抗体	< 8		

血中 VZV-IgM は第11病日で陽性化, VZV-IgG の上昇を認めた. 入院時の GluN2B 抗体は血清, 髄液とも優位な上昇を認めた.

既往歴: 特記すべきことなし.

予防接種: 1歳時に水痘ワクチンの接種歴, 発症1週間前にインフルエンザワクチン接種歴あり.

現病歴: 約2週間前保育園で水痘の流行があった. 入院当日の朝, 起床してから素っ裸になるなどの異常行動があった. 意識レベルの低下, 右共同偏視が出現し, 近医を受診した. ジアゼパムおよびフェノバルビタールの静注で頓挫後, 呼吸状態が悪化したため気管内挿管された状態で当院へ救急搬送された.

身体所見: 体温37.9℃. 開眼なく処置時に避けようとする仕草があった. 挿管鎮静下であったが, JCS 100程度と判定した. 背側, 頸部, 腋下に2~3mm大の水疱性発疹がみられた.

血液生化学・髄液検査 (表): 第11病日, 血中 VZV-IgM の陽性化, VZV-IgG の上昇を認めた. また GluN2B 抗体 (ELISA) の有意な上昇を認めた. ループスアンチコアグラント, 抗カルジオリピン IgG 抗体は陰性であった.

髄液検査では, VZV-PCR は陰性であったが, 抗 GluN2B 抗体の有意な上昇を認めた.

頭部 CT, MRI (第1病日, DWI, FLAIR):

異常なし.

腹部超音波検査: 腹腔内に腫瘍性病変なし.

頭部脳血流シンチ (第5病日, 核種 I-123, 図1): 左側頭葉内側に血流低下あり.

脳波 (第3病日, 図2): 覚醒時に広汎性に広がる1~2Hzの高振幅徐波が観察された.

入院後経過 (図3): 急性辺縁系脳炎等の自己免疫介在性脳炎脳症の診断スキーム³⁾に基づいて, 水痘に伴った辺縁系脳炎を疑った (図4). 入院後, アシクロビル30~60 mg/kg/day (第2病日から60 mg/kg/日, 第18病日まで), γ グロブリン1 g/kg (第1病日と第4病日), ステロイドパルス治療30 mg/kg (第1~3病日), エダラボン1 mg/kg/day (第1病日から18日間), フェノバルビタール静注15 mg/kg を第6病日まで投与し, 以後内服に切り替えた.

第2病日呼吸状態は改善したため抜管した. ステロイドパルス治療を3日間行ったところ第3病日ごろより意識レベルは段階的に改善傾向がみられたが, 時々興奮して暴れたり, つじつまの合わない発言などの異常行動や口周囲の異常運動がみられた. このため第4病日に γ グロブリン1 g/kg の再投与を行ったところ, 言動の異常は

右

左

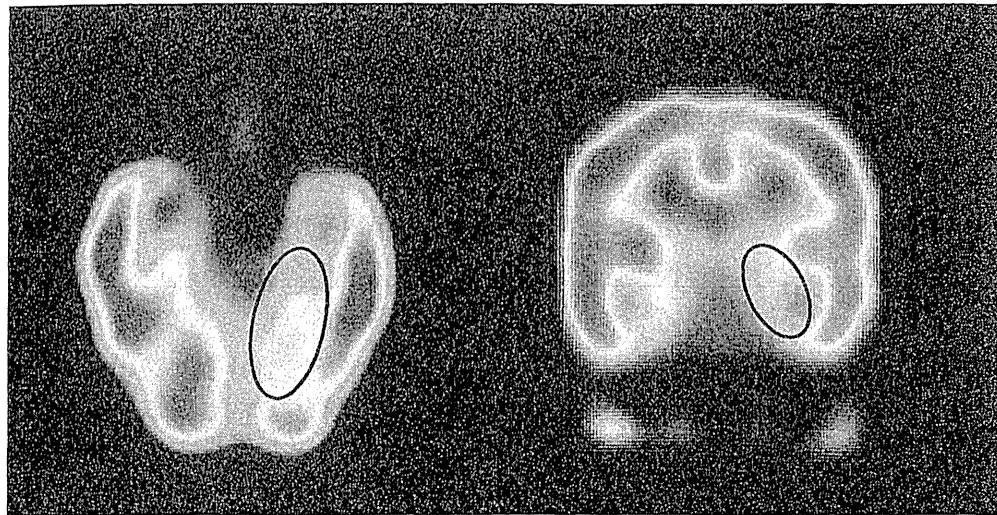


図1 脳血流シンチ (IMP-SPECT : I-123) (第5病日)
左側頭葉内側に血流低下部位を認めた。血流低下部位を○で示す。

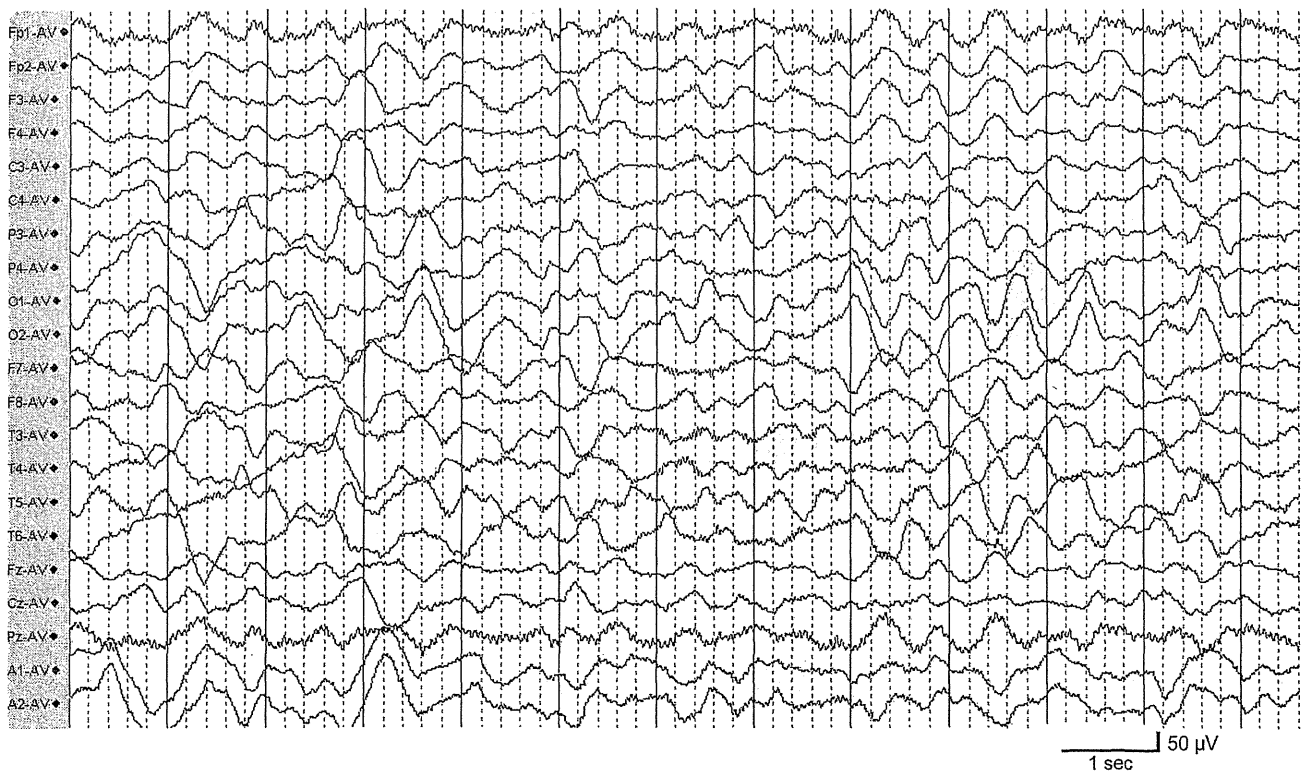


図2 脳波 (第3病日)
覚醒時に両側広汎性に広がる1~2 Hz前後の高振幅徐波を認めた。

徐々に改善し、第5病日に意識清明となり、その後は再燃を認めなかった。第20病日に後遺症なく、退院した。

考察

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の罹患率は年間に4.7/100万人と稀であり、また診断は容易でないことが多い⁴⁾。成人では精神疾患と鑑別が難しい

ことも少なくない。今回我々は、前述した診断スキーム³⁾に基づき比較的明確に診断に到達することができた。自験例を診断スキームにおける急性辺縁系脳炎等の登録基準(図4)に照らし合わせると、臨床所見・脳波所見から急性脳炎・脳症と考えられたが、頭部MRI(DWI, FLAIR)では明らかな異常は認めなかった。行動異常、思考減裂、興奮状態、記憶障害などの精神認知機能症

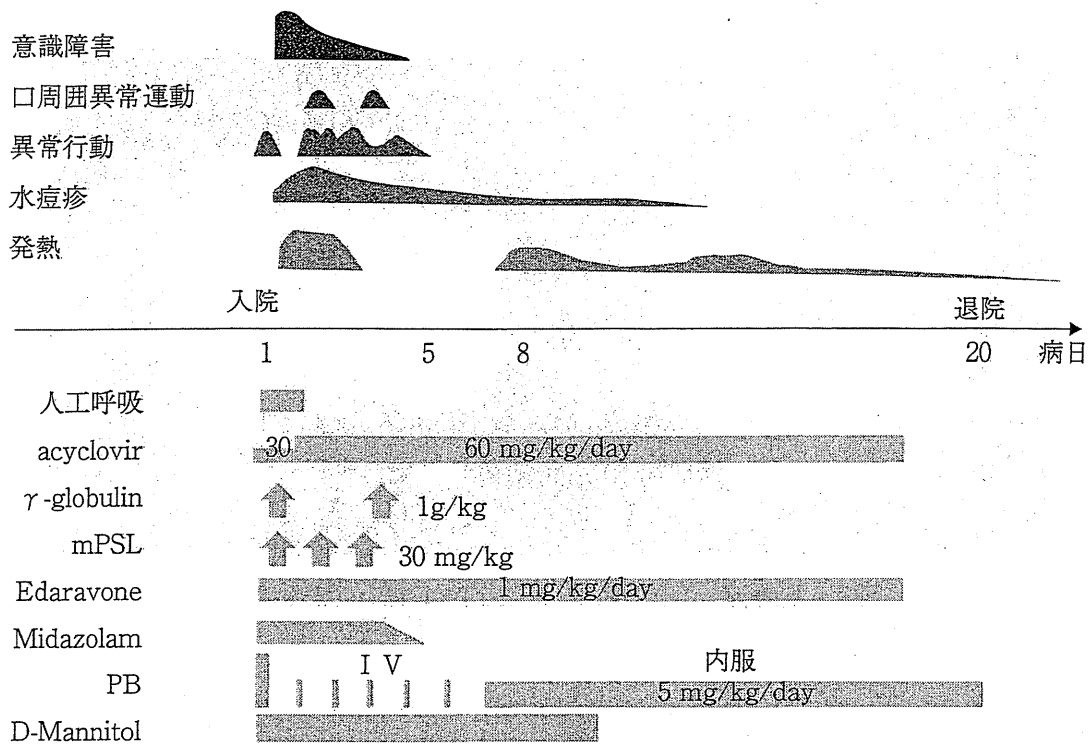


図3 経過
入院後の経過を示す.

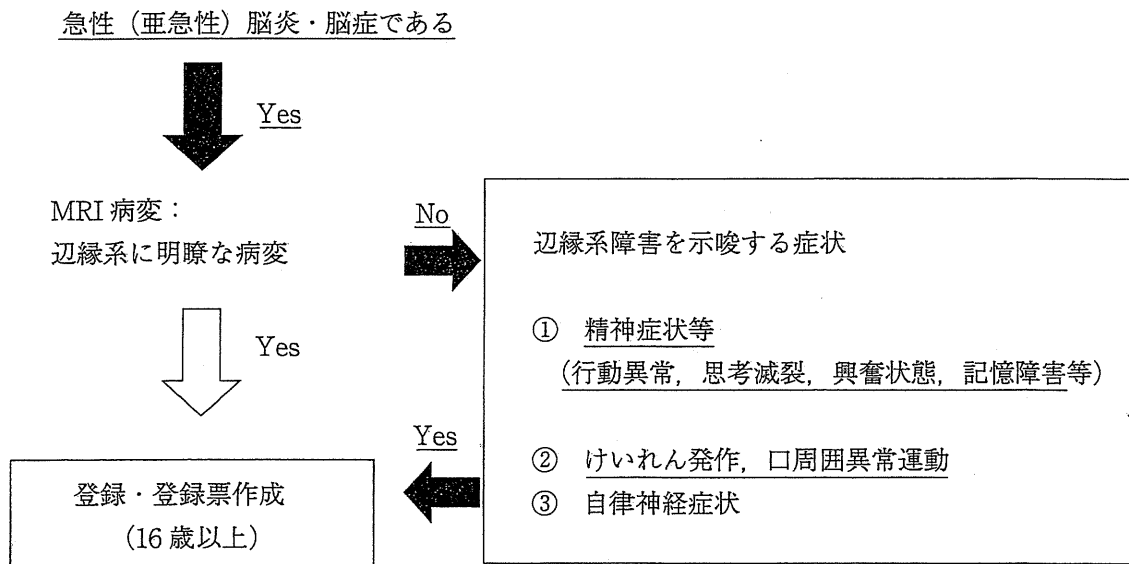


図4 急性辺縁系脳炎等の自己免疫介在性脳炎脳症の登録基準

厚生労働科学研究費補助金障害者対策総合研究事業の急性辺縁系脳炎等の自己免疫介在性脳炎脳症の診断スキームにおける診断スキーム中の登録基準。
本症例で認めた所見を下線で示している。

状, けいれん, 口周囲異常運動などの辺縁系の症状から基準を満たし辺縁系脳炎と考えた。辺縁系脳炎の病態分類では, ①ウイルス直接侵襲 (一次性脳炎), ②傍感染性脳炎, ③傍腫瘍性脳炎, ④全身性膠原病合併脳炎, ⑤その他 (分類不能型) があげられている。自験例では, GluN2B 抗体の上昇, 髄液 VZV-PCR が陰性であり, 腫瘍, 膠

原病の合併が否定的であったことから, 水痘に伴う二次性の傍感染性非ヘルペス性急性辺縁系脳炎と考えられた。

傍感染性非ヘルペス性急性辺縁系脳炎は, GluN2B 抗体が血清中で産生され, 血液脳関門透過性の亢進した脳炎急性期に中枢神経系に至り, GluN2B 分子の細胞外ドメイン (N末) となんら

かの反応を起こして、脳炎病態形成に役割をはたしているといわれている⁵⁾。

通常傍感染性辺縁系脳炎であれば、先行感染後平均6.5±4.2日程度で発病する⁶⁾。しかし、自験例では、水痘の症状発症と同時に脳炎の症状が出現しており、また脳炎症状出現時より血清および髄液中でGluN2B抗体の上昇を認めた。これは水痘の潜伏期が長く、潜伏期の段階で血液脳関門の破壊が起こり、抗体が産生されたことに加え、インフルエンザワクチンを1週間前に行っていたため、免疫全体が賦活され抗体産生、血管の炎症が増強され、早期の発症につながった可能性を考えた。

水痘ウイルスによる脳炎は稀であり、平成21年から平成23年に日本医師会、日本小児科医会、日本小児科学会合同調査委員会により行われた全国調査(19,921施設を対象)によると、水痘による合併症のため入院した症例の内訳のうち、本症例のような脳炎は8.6%であり、6番目である。水痘後に重度の後遺症を残した症例13例中8例(61%)が急性脳炎によるものであったと報告されている⁷⁾。このことから、後遺症の観点から考えると脳炎脳症の合併は水痘感染の重要な合併症といえよう。

水痘脳炎の治療法においてエビデンスがあるものは、アシクロビルのみである⁸⁾。ステロイドの使用については議論があり、エビデンスは確立されていない。しかし、発症機序には脳における血管炎が関与していると言われており、これに対してステロイドが有用ではないかと言われてしている⁷⁾。

自験例では、脳血流シンチで血流低下が確認されている。これは、ある程度病勢が落ち着いた段階でシンチを施行したためである可能性があるが、辺縁系脳炎では、自験例と同様に初期に血流低下が起こることも報告されており、その理由として血管障害もしくは代謝障害による可能性が推察されている⁹⁾。

このことから今回の症例では、辺縁系脳炎の発病の機序として自己抗体の存在に加え、血管炎などの血管障害が関与した可能性も考えられ、ステ

ロイドパルス療法などの免疫療法が効果的であったと考えられる。また3日間パルスを行っている間、段階的に意識が改善傾向を示し、後遺症なく治癒したことは免疫機序による血管炎の存在を示唆する。

本症例ではその後再発を認めていないが、当院では、同様に感染を契機に非ヘルペス性急性辺縁系脳炎を発症した5歳男児例で、ステロイドパルス療法、 γ グロブリン大量療法が一時的に有効であったが、再発を繰り返し、最終的にtacrolimusが奏効した症例を経験している²⁾。

今後の症例を蓄積し、治療効果のエビデンスを蓄積してゆく必要がある。

本論文の要旨は、第55回日本小児神経学会学術集会(2013年5月大分市)で発表した。

文 献

- 1) 高橋幸利, 伊藤智城, 白井大介他: 急性辺縁系脳炎. 小児科診療 74: 981~985, 2011
- 2) 岸 和子: 急性期に再発を繰り返した非ヘルペス性急性辺縁系脳炎で, tacrolimus が奏効した5歳男児例. 脳と発達 45: 152~154, 2013
- 3) 高橋幸利: 急性脳炎・脳症のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明・早期診断・治療法確立に関する臨床研究, 厚生労働省科学研究費補助金障害者対策総合研究事業「急性脳炎・脳症のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明・早期診断・治療法確立に関する臨床研究」平成22年度総括研究報告書 2011: 24
- 4) 関 守信, 鈴木重明, 鈴木則宏: 辺縁系脳症. 日本臨牀 69: 442~447, 2011
- 5) 高橋幸利, 伊藤智城, 白井大介他: 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎. 小児科診療 73: 2149~2154, 2010
- 6) 高橋幸利, 植田佑樹, 保立麻美子他: 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎. 小児内科 45: 376~380, 2013
- 7) 保坂シゲリ, 小森 貴, 保科 清他: ムンプスおよび水痘・带状疱疹ウイルス感染による重症化症例と重篤な合併症を呈した症例についての調査. 日小医会報 44: 182~186, 2012
- 8) I. Steiner, H. Budka, A. Chaudhuri et al: Viral meningoencephalitis; a review of diagnostic methods and guidelines for management, European Journal of Neurology 17: 999~1009, 2010
- 9) 丸山幸一, 糸見世子, 祖父江文子他: 回復期に一過性の不随意運動と辺縁系症状を伴った急性脳炎・脳症の3例. 脳と発達 41: 33~36, 2009

Non herpetic acute limbic encephalitis associated with varicella zoster virus infection

Momoko Yokoyama¹⁾²⁾, Jun Mine¹⁾, Kazuko Kishi¹⁾,
Akiyoshi Horie¹⁾, Seiji Yamaguchi¹⁾ and Yukitoshi Takahashi³⁾

¹⁾ Department of Pediatrics, Shimane University School of Medicine

²⁾ Department of Pediatrics, Ohda Municipal Hospital

³⁾ National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders

第45回日本小児感染症学会教育講演

免疫介在性神経疾患

高橋 幸利^{***} 森 達夫* 大星 大観*
 東本 和紀* 渡辺 陽和* 吉富 晋作*
 山口 解冬* 荒谷 葉溜* 高山 留美子*

要旨 神経筋疾患には、免疫が一次的に関与して発病する疾患（一次性免疫介在疾患）と、発病後に二次的に免疫が関与して病態を修飾する疾患（二次性免疫介在疾患）があると考えられる。前者において関与する免疫には、インフルエンザ脳症などの自然免疫と、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎（non-herpetic acute limbic encephalitis: NHALE）などの獲得免疫がある。

NHALEは、辺縁系症状と呼ばれる特徴的な症状で発病し、単純ヘルペスウイルスによる脳炎が否定できる急性脳炎で、NMDA型グルタミン酸受容体（N-methyl-D-aspartate-type glutamate receptor: NMDA型GluR）抗体が中核的な役割を果たしていると考えられている。NHALE発病数年前（前駆期）からNMDA型GluR抗体産生が徐々に始まり、先行症状期を経て発病すると筆者らは考えている。先行症状期には無菌性髄膜炎による不明熱、リンパ球減少、血小板減少などがみられ、早期診断・発病予防につながる可能性がある。NHALEの診断には、髄液の細胞数、蛋白、IgGの増加に加えて、髄液NMDA型GluR抗体高値が参考となる。MRI異常は30～40%にみられ、記憶認知の後遺症が残りやすい。筆者らの厚生労働科学研究などにより、NHALE診断スキームが整い周知され、早期診断治療が可能となり、急性期入院日数が近年短縮してきている。

I. 免疫介在性神経疾患

神経筋疾患には種々の原因・病態があるが、免疫の病態に対する関与という観点からは①免疫が一次的に関与して発病する疾患（一次性免疫介在疾患）と、②発病後に二次的に免疫が関与して

病態を修飾している疾患（二次性免疫介在疾患）があると、筆者らは考えている。ここでは、神経学会の成人の疾患群分類を改変して12の疾患群に分けて考えてみたい（表1）。

免疫介在性神経疾患群に分類される疾患は一次性免疫介在疾患であるが、急性散在性脳脊髄炎

Key words: nonherpetic acute limbic encephalitis, NMDA-type glutamate receptor, antibodies to GluN2B, aseptic meningitis, 急性期入院日数

* 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター

[〒420-8688 静岡市葵区漆山886]

** 岐阜大学医学部小児病態学

*** 静岡県立大学薬学部

表 1 神経・筋疾患における免疫の関与

疾患群	一次性免疫介在疾患	二次性免疫介在疾患
脳血管障害	抗リン脂質抗体症候群など	後遺症形成過程に関与？
神経系腫瘍	該当なし	Glioblastoma における NMDA 型 GluR 抗体など
神経外傷, スポーツ神経学	該当なし	外傷後後遺症形成過程に関与？
認知症, 高次脳機能障害	HPV ワクチン後脳機能障害など？	アルツハイマー病などの進行過程に関与？
発作性神経疾患 (てんかん, 頭痛)	Rasmussen 症候群, 脳炎後てんかんなど	内側側頭葉てんかんなどの進行過程に関与
神経変性疾患	該当なし	脊髄小脳変性症の一部などで進行過程に関与？
神経感染症	インフルエンザ脳症など	プリオン病, 単純ヘルペス脳炎などの進行過程に関与？
非特異的炎症性神経疾患	NPSLE, ベーチェット病など	
免疫介在性神経疾患	ADEM, 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎, 多発性硬化症, 視神経脊髄炎など	
末梢神経疾患, 筋疾患	重症筋無力症, Isaacs 症候群, 封入体筋炎など	
先天性代謝異常	該当なし	ミトコンドリア脳筋症などの進行過程に関与？
脳形成障害	該当なし	PCDH19 異常症などで関与？

疾患群分類は神経学会の提言を改変した。

(acute disseminated encephalomyelitis : ADEM), 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (non-herpetic acute limbic encephalitis : NHALE)¹⁻⁷⁾, 多発性硬化症, 視神経脊髄炎などがよく知られている。最近では, 神経細胞表面抗原に対する抗体が原因とされる疾患が注目され, 意識障害, 記憶障害, てんかん発作, 不随意運動, 小脳失調などの原因と考えられている⁵⁾(表 2)。

免疫介在性神経疾患群以外の疾患群では, 発作性神経疾患 (てんかん, 頭痛) の Rasmussen 症候群⁸⁻¹⁰⁾, 脳炎後てんかん¹¹⁻¹³⁾の一部などが, 発病に免疫が関与している (一次性免疫介在疾患) ことが分かってきた。

神経感染症疾患群のウイルス直接浸潤による脳炎や, 神経変性症群の遺伝子変異が原因で発病する疾患, 神経系腫瘍群の glioblastoma でも, 発病後に二次的に免疫が関与して病態を修飾している (二次性免疫介在疾患) ことが示唆されている。例

えば, 単純ヘルペスウイルス脳炎¹⁴⁾では, 回復期に NMDA 型グルタミン酸受容体 (N-methyl-D-aspartate-type glutamate receptor) 抗体 (NMDA 型 GluR 抗体) が検出される症例が報告され, 神経感染症から二次的に免疫介在性病態につながる事が知られるようになった。Creutzfeldt-Jakob disease¹⁵⁾, MELAS¹⁶⁾などでも NMDA 型 GluR 抗体が見出される症例があり, 免疫介在性神経疾患群以外の疾患での NMDA 型 GluR 抗体を含む免疫因子の役割の検討が必要である。

本稿では, 研究が進んでいる NMDA 型 GluR 抗体が関与する NHALE¹⁻⁷⁾, 抗 NMDAR 脳炎¹⁷⁻¹⁸⁾について解説したい。

II. 感染症から一次性免疫介在疾患発病へ

ウイルス感染で始めに駆動される免疫は自然免疫 (先天免疫) (innate immunity) で, マクロファージなどの食細胞, natural killer cell (NK 細

表 2 神経細胞表面抗原に対する抗体と神経症状

	NMDAR 抗体	LGI1 抗体	Caspr2 抗体	GABA _B R 抗体	AMPA 抗体	GAD 抗体	GlyR 抗体	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 (平均 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	GAD 抗体>1,000 U/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

NMDAR: NMDA 型 Glutamate receptor, LGI1: leucine-rich glioma-inactivated 1, Caspr2: contactin-associated protein 2, GABA_BR: γ -aminobutyric acid type B receptor, AMPAR: α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor, GAD: glutamic acid decarboxylase, GlyR: glycine receptor, NAE: N-terminal α -enolase.

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

胞), 補体などが中心的役割を担い, 感染局所で抗原非特異的に働いている (図 1), 侵入したウイルスの DNA などは Toll like receptor 9 (TLR9) に, ウイルス膜蛋白は TLR4 に結合し自然免疫が駆動され, 抗ウイルス作用のある I 型インターフェロン (IFN- α , IFN- β) や, 炎症性サイトカインの tumor necrosis factor α (TNF α) などが分泌誘導される. マクロファージの分泌する IL-12 は NK 細胞を活性化し, 感染細胞をアポトーシスに導き, TNF α は血管内皮を活性化したり発熱をもたらしたりする. TNF α により感染局所のリンパ流が増大すると, 抗原と抗原提示細胞である樹状細胞がリンパ流に乗ってリンパ組織に到達, 抗原特異的ナイーブ T 細胞をエフェクター化し, 獲得免疫が駆動される. 抗原特異的エフェクター T 細胞は抗原特異的 B 細胞を活性化し, 抗体産生を誘導する.

インフルエンザ脳症などは感染症状とほぼ同時

に脳炎症状が出現し, 自然免疫が関与する一次性免疫介在疾患と推定できる. NHALE は, 発熱などの先行症状から神経症状出現までに 6.4 ± 4.2 日 (平均 \pm SD) を要し⁶⁾, 獲得免疫による自己抗体が関与する一次性免疫介在疾患と推測している. Rasmussen 症候群の先行症状からてんかん発作などの神経症状出現までの間隔は 18.8 ± 20.2 日で, 獲得免疫による細胞傷害性 T 細胞が関与する一次性免疫介在疾患と推測している¹⁰⁾. このように感染から神経症状出現までの日数で, 関与する免疫機構が推測できる.

III. NHALE

1. 疾患概念・定義

辺縁系脳炎は辺縁系を主座とする脳炎で, 海馬・扁桃体などの障害による辺縁系症状と呼ばれる特徴的な症状が診断のポイントとなる^{1~7,19)} (図 2). 成人領域の非傍腫瘍性急性辺縁系脳炎のうち