

図2 <sup>99m</sup>Tc-ECD 脳血流 SPECT (Patlak 法)  
(第23病日)  
冠状断、左内側側頭部に血流増加を認める (矢印)。

プリン大量療法 (IVIg, 2 g/kg), prednisolone (PSL) 内服によるステロイド後療法を行った。また、髄液中 HSV DNA-PCR が陰性と判明するまで aciclovir (ACV) を併用した。第17病日までは不穏状態であったが、その後発語や自発運動が乏しくなり、開眼していても呼びかけに応じない無反応状態となった。また、カタレプシーや過性の徐脈、無呼吸発作を認めた。

脳炎に伴うけいれん発作を懸念し、入院直後から phenobarbital (PB) の投与を開始した。入院時よりけいれん発作は観察されなかったが、脳波検査を連日～2日間隔で実施したところ、第24～33病日にかけて subclinical seizure が確認された。発作時脳波は医師がベッドサイドで直接確認された場合と、ビデオ画像と脳波記録との照合

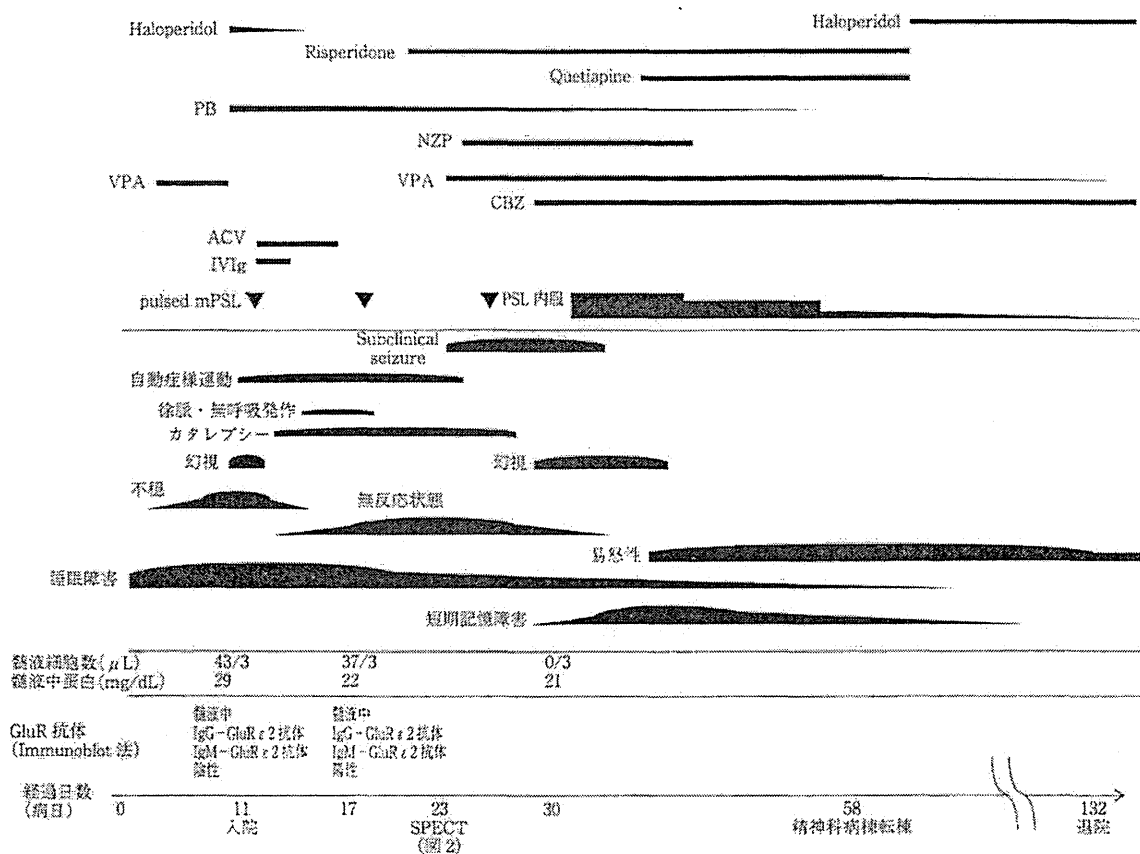
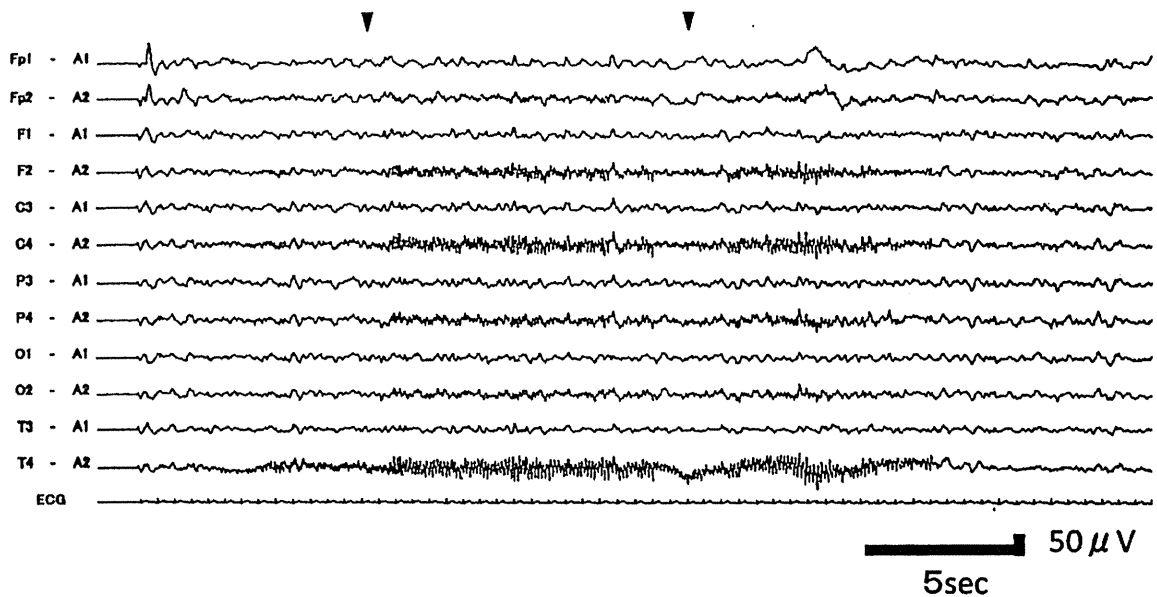
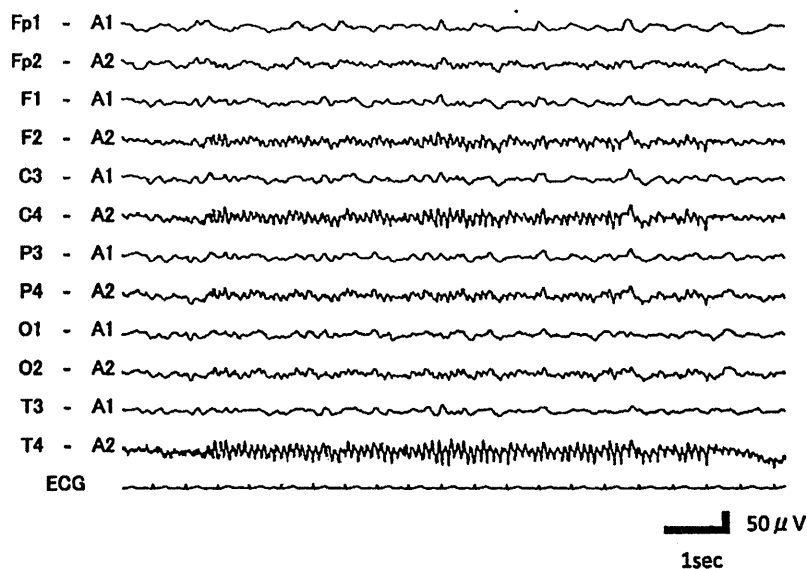


図3 臨床経過

IVIg: Intravenous immunoglobulin, mPSL: methylprednisolone, PSL: prednisolone, ACV: aciclovir, VPA: valproate sodium, PB: phenobarbital, NZP: nitrazepam, CBZ: carbamazepine, GluR: グルタミン酸受容体



① 圧縮脳波



② ①の矢印間の拡大脳波

図4 脳波(第24病日)  
右中心側頭部に8~9Hzの律動波(subclinical seizure)を認める。

により事後確認された場合とがあった。発作時脳波の所見は左中心部の9~10Hzの律動波や右中心側頭部の8~9Hzの律動波(図4)で、最長4分持続し、持続1分以内の律動波が群発することもあった。律動波に一致する意識レベルの変化や体動は認めなかった。また、口部自動症様運動に一致した脳波変化も認めなかった。背景波では開閉眼にかかわらず後頭部のα波を認めず、入

院時に認めた前頭部の高振幅徐波が散在していた。また spindle や hump は確認されなかった。subclinical seizure に対して、nitrazepam (NZP) や VPA の追加投与を行うも効果がなかったが、carbamazepine (CBZ) (1,000mg/日) の追加により第36病日以降は subclinical seizure が確認されなくなり、睡眠脳波でも hump や spindle が出現するようになった。この頃より意識レベルおよ

び運動機能の改善を認め、第40病日に経口摂取を始め、第47病日には自立歩行が可能となった。短期記憶障害や病院スタッフを蹴ったりするなどの暴力的言動を主体とするようになったため、第58病日にこころの診療科閉鎖病棟に転棟した。haloperidolなどの抗精神病薬投与と、遂行機能障害・記憶障害といった高次脳機能障害に対するリハビリを行い、第132病日に自宅へ退院した。退院時のADLはBarthel indexで85点/100点であり、WISC IIIによるFIQは48 (VIQ47, PIQ60)と発症前より重い知的障害を残した。また、突然激昂して暴力をふるうような性格変化を認めた。退院直前に施行した脳波検査では、入院時と同様に両側前頭極部から前頭部に高振幅徐波を認めたが、てんかん性突発波やsubclinical seizureは検出されなかった。後日、第17病日の髄液中抗GluR $\epsilon$ 2抗体が陽性 (Immunoblot法)と判明した。発症から約1年後に近医精神科外来に転医した。

## 考 察

NHALEは、辺縁系障害を示唆する症状 (統合失調症様症状・記憶障害・せん妄・性欲亢進) やけいれん発作、不随意運動、無呼吸、持続覚醒などの自律神経症状を呈し、HSVなどの直接感染や腫瘍、膠原病の合併を否定された脳炎症候群である<sup>1)2)</sup>。NHALEと同様の症状を呈する疾患として、Dalmauらが報告した抗NMDA受容体抗体脳炎がある<sup>7)</sup>が、現在では本質的にはほぼ同一疾患である可能性が推測されている<sup>8)</sup>。

けいれん発作の頻度は小児で50.0%、成人で73.8%という報告<sup>1)</sup>があるが、脳波検査では全般性もしくは前頭側頭部の徐波といった非特異的変化が77%~88%を占め、てんかん性の脳波異常は23%~28%程度の報告にとどまる<sup>3)5)</sup>。

入院当時、当院には24時間持続脳波モニタリングを行う設備がなく、本症例はベッドサイドでの断続的な脳波検査のなかで偶然subclinical seizureをとらえることができた。NHALEにおけるsubclinical seizureの報告は多くない<sup>4)~6)</sup>が、側頭前部の3~4 Hzの律動波によるsubclinical

seizureを認めた報告<sup>9)</sup>や、腫瘍を合併した抗NMDA受容体抗体脳炎において全般性鋭徐波や全般性徐波活動によるsubclinical seizureの重積例<sup>10)11)</sup>がある。

subclinical seizureの報告例はいずれも抗けいれん薬に抵抗性で、多剤が併用されていた。本症例ではCBZ併用後にsubclinical seizureが消失したが、自然経過による脳波活動の改善であった可能性も否定できない。NHALEではステロイドパルス療法やIVIg療法などの免疫学的治療の有効性が指摘されている<sup>1)</sup>が、けいれん発作やsubclinical seizureに効果的な治療法は未だ確立されておらず、さらなる症例の蓄積および検討が必要である。

一方、口周囲の自動症様運動はしばしば観察される<sup>3)~5)8)</sup>が、このような異常運動は脳波変化を伴わないことが報告されている<sup>4)5)</sup>。本症例でも自動症様運動出現時に一致した脳波変化は認めなかった。このような異常運動に対し、脳波上の変化を確認せずにけいれん発作と見誤って不適切に抗てんかん薬を増量することは、薬剤の過剰投与や医原性の意識レベル低下を引き起こしかねない<sup>5)6)</sup>。逆に異常運動などが観察されない状態であっても、脳波を確認していない場合には、subclinical seizureの出現に気づかず適切な治療が行われない可能性が懸念される。

NHALEでは多彩な臨床症状を呈するが、subclinical seizureの発見や異常運動の鑑別には慎重な脳波モニタリングが有用であり、ひとつひとつの症状に対して適切な評価および治療を行うことが重要である。

本症例報告は匿名記載などの配慮の上、患者保護者にも掲載承諾を得ております。

## 文 献

- 1) 高橋幸利：厚生労働科学研究費補助金 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20~22年度総合研究報告書、2011
- 2) 高橋幸利、伊藤智城、白井大介他：自己免疫がかわる脳炎・脳症。小児科 51：1737~1748,

- 2010
- 3) Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG et al : Anti-NMDA-receptor encephalitis : case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 7 : 1091~1098, 2008
  - 4) Iizuka T, Sakai F, Ide T et al : Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan : Long-term outcome without tumor removal. *Neurology* 70 : 504~511, 2008
  - 5) Florance NR, Davis RL, Lam C et al : Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol* 66 : 11~18, 2009
  - 6) Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E et al : Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 10 : 63~74, 2011
  - 7) Dalmau J, Tüzün E, Wu H et al : Paraneoplastic Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 61 : 25~36, 2007
  - 8) 飯塚高浩 : 抗 NMDA 受容体抗体脳炎の臨床と病態. *臨床神経* 49 : 774~778, 2009
  - 9) 大沼 歩, 及川崇紀, 黒田 宙他 : 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 9 例の脳波所見. *臨床脳波* 49 : 338~344, 2007
  - 10) Johnson N, Henry C, Fessler AJ et al : Anti-NMDA receptor encephalitis causing prolonged nonconvulsive status epilepticus. *Neurology* 75 : 1480~1482, 2010
  - 11) Kirkpatrick MP, Clarke CD, Sonmez Turk HH et al : Rhythmic delta activity represents a form of nonconvulsive status epilepticus in anti-NMDA receptor antibody encephalitis. *Epilepsy and Behavior* 20 : 392~394, 2011

A case of non-herpetic acute limbic encephalitis (NHALE) with subclinical seizures

Chihiro Mano<sup>1)</sup>, Keiko Hirano<sup>1)</sup>, Yoshinori Okumura<sup>1)</sup>,  
Seiji Watanabe<sup>1)</sup>, Hideo Aiba<sup>1)</sup> and Yukitoshi Takahashi<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Pediatric Neurology Shizuoka Children's Hospital

<sup>2)</sup> National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders

We encountered a case of non-herpetic acute limbic encephalitis (NHALE) with concomitant psychological symptoms and subclinical seizures. The patient was a 14-year-old boy who presented with psychological symptoms, followed by clouding of consciousness and autonomic symptoms. He was subsequently diagnosed with NHALE on the basis of typical symptoms. He did not present any convulsions, but showed subclinical seizures during electroencephalographic (EEG) monitoring in the acute stage of the disease. Few reports have documented subclinical seizures in patients with NHALE, and abnormal movements—sometimes mistaken for convulsions and not correlating with EEG findings—are often observed. EEG monitoring is very useful for detecting subclinical seizures and in the differential diagnosis of abnormal movements observed in NHALE. Therefore, various clinical symptoms should be carefully evaluated to make an accurate diagnosis.



## 日本小児神経学会推薦総説

### 神経疾患と NMDA 型グルタミン酸受容体抗体

国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター<sup>1)</sup>、岐阜大学医学部小児病態学<sup>2)</sup>、静岡県立大学薬学部<sup>3)</sup>

高橋 幸利<sup>1)~3)</sup> 森 達夫<sup>1)</sup> 大星 大観<sup>1)</sup> 東本 和紀<sup>1)</sup>  
渡辺 陽和<sup>1)</sup> 吉富 晋作<sup>1)</sup> 山口 解冬<sup>1)</sup>

#### 要 旨

神経筋疾患には、免疫が1次的に関与して発病する疾患(1次性免疫介在疾患)と、発病後に2次的に免疫が関与して病態を修飾する疾患(2次性免疫介在疾患)があると考えられる。

1次性免疫介在疾患の一つである非ヘルペス性急性辺縁系脳炎(non-herpetic acute limbic encephalitis, NHALE)では、感染によるリンパ球の活性化→リンパ球におけるNMDA型グルタミン酸受容体(N-methyl-D-aspartate-type glutamate receptor, NMDA型GluR)発現増加→感染収束後のリンパ球アポトーシス→NMDA型GluR断片化→NMDA型GluR抗体産生がおこっているという仮説を、我々は立てている。NHALE発病数年前(前駆期)からこのプロセスでNMDA型GluR抗体産生が徐々に始まり、一部の症例では軽度の中核神経症状が観察され、その後先行症状期を経てNHALEが発病すると、我々は考えている。成人NHALEでは、先行症状期に無菌性髄膜炎を経て発病するパターンが多いと思われ、「発熱+頭痛」遷延例では、積極的な髄液検査でNHALE早期診断が可能となる。先行症状期には、リンパ球・血小板の減少、IgA高値、CRPの比較的低値が見られ、早期診断に寄与できる可能性がある。

神経感染症の単純ヘルペス脳炎、脳腫瘍の一部などでは、2次性免疫介在疾患としてNMDA型GluR抗体産生が起こることが明らかになっている。

NMDA型GluR抗体の検出法には定量可能なELISA、特異度が優れるとされるcell-based assayなどがある。cell-based assayは様々な改良が加えられてきたが、NMDA型GluRを発現させた細胞を、固定するより生きたまま検体と反応させ、共焦点顕微鏡で調べる方法が高感度で特異度が高いと考えている。

キーワード：NMDA-type Glutamate receptor, GluN2B, GluRN1,  
non-herpetic acute limbic encephalitis, Ovarian teratoma

#### 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、免疫の介在という観点からは免疫が1次的に関与して発病する疾患(1次性免疫介在疾患)と、発病後に2次的に免疫が関与して病態を修飾している疾患(2次性免疫介在疾患)があると、我々は考えている。ここでは、日本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)。

急性散在性脳脊髄炎(acute disseminated encephalomyelitis; ADEM)、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎(non-herpetic acute limbic encephalitis, NHALE)<sup>1)</sup>、多発性硬化症、視神経脊髄炎などが、1次性免疫介在疾患としてよく知られていて、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1次性免疫介在神経疾患が注目されている<sup>1)</sup>(表2)。免疫介在性神経疾患群以外の疾患群においても、発作性神経疾患(てんかん、頭痛)のRasmussen症候群<sup>2)~4)</sup>、脳炎後てんかん<sup>5)</sup>の一部などで、発病に免疫が関与している(1次性免疫介在疾患)ことが分かってきている。

一方、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

連絡先住所：〒420-8688 静岡市葵区漆山 886

国立病院機構静岡てんかん・神経医療セン

ター副院長・小児科

高橋 幸利

表1 神経・筋疾患における免疫の関与

疾患群	1 次性免疫介在疾患	2 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, 他
神経外傷, スポーツ神経学	該当なし	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 脳機能障害などに関与？	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の 進行過程に関与？
神経感染症	該当なし	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。

表2 神経細胞表面抗原に対する抗体と神経症状

	NMDAR 抗体	LGII 抗体	Caspr2 抗体	GABA <sub>B</sub> 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	抗 GAD 抗体 >1000U/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 予後	IgG1 主体 比較的良好, 再発あり	IgG4>IgG1 単相性	IgG4>IgG1 腫瘍に依る	IgG1 主体 不良	? 再発	IgG1 主体 慢性経過	IgG1 主体 免疫治療 有効例.	ステロイド 有効

以下の論文を引用改変: Lancaster E et al, Neurology 77: 179-189, 2011. Vincent A et al, Lancet Neurol 10: 759-72, 2011. 米田誠, Bio Clinica 24: 1199-1205, 2009.

NMDAR, NMDA 型 Glutamate receptor; LGII, leucine-rich glioma-inactivated 1; Caspr 2, contactin-associated protein 2; GABA<sub>B</sub>R, 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.

疾患, 神経系腫瘍群の glioblastoma でも, 発病後に 2 次的に免疫が関与して病態を修飾している (2 次性免疫介在疾患) ことが報告されている. 単純ヘルペスウイルス (HSV) 脳炎<sup>6)</sup>では回復期に NMDA 型グルタミン

酸受容体 (N-methyl-D-aspartate-type glutamate receptor) に対する抗体 (NMDA 型 GluR 抗体) が検出される症例が報告され, 感染症が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-

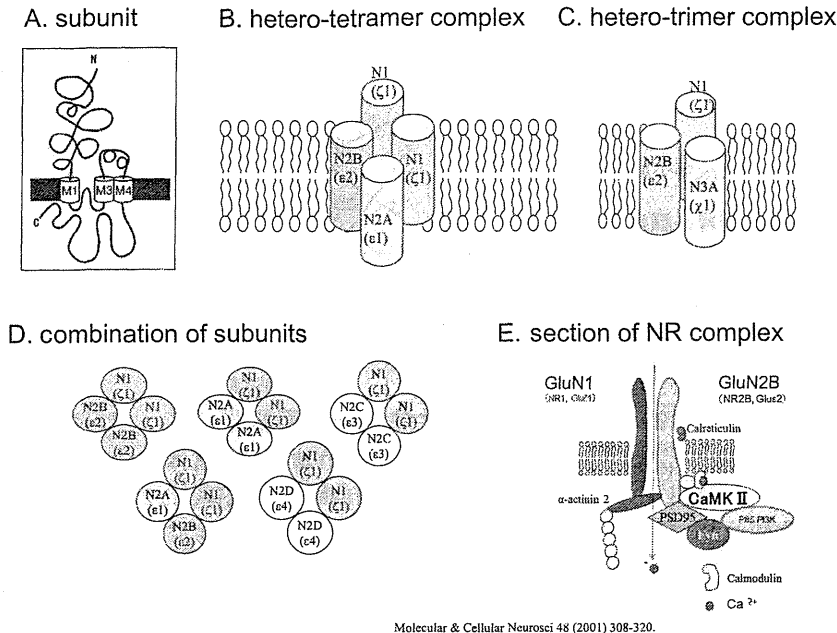


図1 NMDA型グルタミン酸受容体の構造

- A: NMDA型グルタミン酸受容体のサブユニットの構造は、細胞外にあるN末から4つの膜貫通部位(M)を経て、細胞内側にC末が存在する共通構造をとっている。
- B, C: NMDA型グルタミン酸受容体(NR)は、必須サブユニットであるGluN1 (GluR $\zeta$ 1) (NR1)と、GluN2A-D (GluR $\epsilon$ 1-4) (NR2A-2D)あるいはGluR $\chi$ 1-2 (NR3A-B)といった可変サブユニットが4つ、まれには3つ会合した4量体、3量体構造をとっている。Molecular & Cellular Neurosci 48: 308-320, 2001. より引用。
- D: 4量体構造には、必須サブユニットと可変サブユニットの種々の会合パターンがあるとされている。
- E: NRの4量体、3量体構造からなる複合構造を断面で示す。各サブユニットのC末側にはシグナル伝達系の分子などが会合している。
- 参考文献: Inactivation of NR1 by Ca-CaM: Cell, 84: 745-755, 1996, Neuron, 21: 443-453, 1998. Interaction with NMDA-R locks CaMK II: Nature 411: 801, 2001. Ca influx by anti-calreticulin antibodies: Neuroscience Research 36: 285-290, 2000.

Jakob disease<sup>7)</sup>, MELAS<sup>8)</sup>などでもNMDA型GluR抗体が見いだされる症例があり、NMDA型GluR抗体を含む免疫因子の役割の検討が幅広い疾患で必要である。

英国での前方視的疫学調査によると、脳炎の原因はHSV脳炎(19%)>ADEM(11%)>NMDA型GluR抗体陽性脳炎(4%)>水痘帯状疱疹ウイルス脳炎(4%)>抗voltage-gated K<sup>+</sup> channel (VGKC)抗体脳炎(3%)の順で<sup>9)</sup>、自己抗体の関係する脳炎ではNMDA型GluR抗体によるものが多いと推定される。本稿では、研究が進んでいるNMDA型GluR抗体が関与する非ヘルペス性急性辺縁系脳炎<sup>10)</sup>、抗NMDAR脳炎<sup>11)</sup>について解説し、解決すべき問題点を考えてみたい。

### グルタミン酸受容体 (GluR)

GluRは神経伝達物質であるグルタミン酸の受容体で、イオンチャネル型と代謝型が存在する。イオンチャネル型GluRは薬理的にNMDA型、non NMDA型

とorphanに分類され、non NMDA型は $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA)型とカニン酸型に分類される。イオンチャネル型GluRには多数のサブユニットがあり、分子多様性が存在する。各サブユニットはN末が細胞外にあり、4つの膜貫通部分を経てC末は細胞内にある共通構造である(図1-A)。命名法が複雑で、マウスの遺伝子解析からの命名(GluR $\epsilon$ 1など)とラットの遺伝子解析からの命名(NR2Aなど)、2009年に改訂されたInternational Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR)の命名法(GluN2Aなど)があるが、ヒト、マウス、ラットの遺伝子配列にはかなり相同性がある。NMDA型GluRは、必須となるGluN1 ( $\zeta$ 1, NR1)と、GluN2A-D ( $\epsilon$ 1-4, NR2A-2D)あるいはGluN3A-B ( $\chi$ 1-2, NR3A-3B)といったサブユニットが4つまたは3つ会合した4量体または3量体構造(複合体)をとり(図1-B, C)、種々のサブユニット会合パターンがあるとされている(図1-D)。NMDA型GluRはイオンチャ

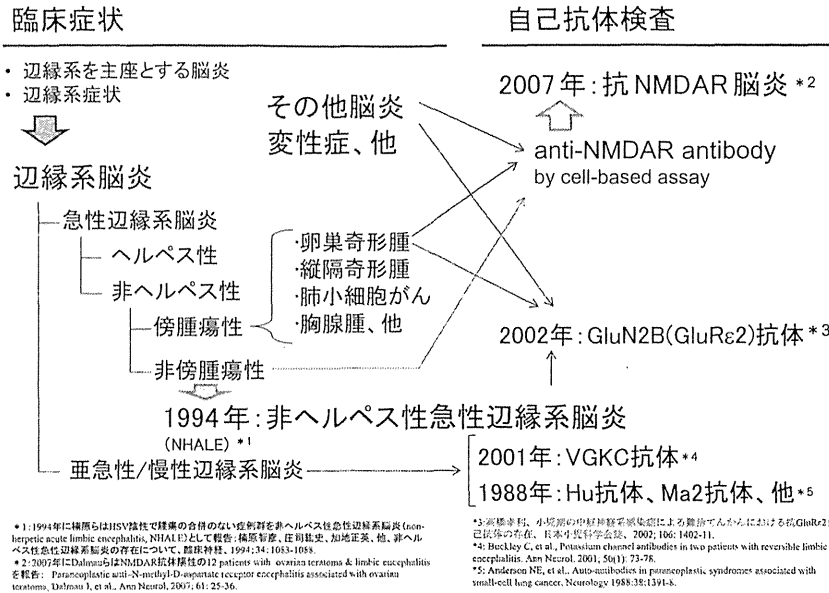


図2 抗 NMDAR 脳炎/非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の概念

ネルとしての機能のみならず、各サブユニットの細胞内のC末ドメインには種々の細胞内情報伝達分子が会合し、細胞内情報伝達にも関与する(図1-E)。GluRの生理的機能は多岐に渡り、さらに中枢神経系疾患の病態にもGluRは深く関与している<sup>12)</sup>。

辺縁系脳炎、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎と抗NMDAR 脳炎の歴史

辺縁系脳炎は海馬・扁桃体などの辺縁系を主座とする脳炎で、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<sup>10)12)</sup>(図2)。当初は、傍腫瘍性の亜急性の経過をとる辺縁系脳炎 (Paraneoplastic limbic encephalitis, PLE) の報告が主体で、PLEは急性・亜急性に進行する記憶力障害、認知機能障害、精神症状、痙攣などを特徴とし、肺癌(50%)、睾丸癌(20%)、乳癌(8%)などが多い<sup>13)</sup>。成人領域の非傍腫瘍性急性辺縁系脳炎の内、原因ウイルスの判明している脳炎ではHSV脳炎が最も多く、ヘルペス脳炎かどうか治療戦略上重要であるが、1994年に楠原らはHSV陰性で腫瘍の合併のない症例群を非ヘルペス性急性辺縁系脳炎(NHALE)として報告した<sup>14)</sup>。

2001年に電位依存性カリウムチャネル(voltage-gated potassium channel)に対する抗体(VGKC抗体)<sup>15)</sup>が、傍腫瘍性のみならず非傍腫瘍性辺縁系脳炎でも検出され、細胞表面タンパクを抗原とする自己抗体の研究が始まった。我々は、NMDA型GluRのサブユニットのひとつであるGluN2B(GluRε2, NR2B)全長蛋白を抗原とする抗体の、イムプロット法による検出法を確立し、Rasmussen症候群において報告した<sup>16)17)</sup>。

2001年に急性脳炎症状を呈する症例でもGluN2B抗体の検討を開始し、腫瘍を合併しない症例の中にGluN2B抗体が存在する症例を見出し、日本小児科学会分野別シンポジウムで報告した<sup>18)</sup>。その際の髄液GluN2B抗体陽性例は、IgA欠損症を有する症例で言動の異常から始まったNHALEの症例を含んでいた。2006年我々は、精神症状などで始まる辺縁系脳炎などの限局性脳炎では発病初期から回復期にIgM型GluN2B抗体が陽性になるのに対し、強い意識障害で始まる広汎性脳炎では慢性期にIgM型GluN2B抗体が陽性になることを報告、脳炎後に2次的にGluN2B抗体ができることを明らかにし、後遺症との関連を推測した<sup>19)</sup>。

2007年、卵巣奇形腫を伴う急性辺縁系脳炎(NHALE-OT)においてcell-based assayによるNMDA型GluR複合体(GluN1+GluN2AまたはGluN2B)の細胞表面立体構造を抗原とする自己抗体(NMDAR抗体)が報告され<sup>11)</sup>、NMDA型GluR抗体と急性脳炎との関係が大きく注目されることとなった。

定義的には、cell-based assayによるNMDAR抗体陽性急性脳炎を抗NMDAR脳炎と呼び、HSVなどのウイルス感染が否定でき、辺縁系症状で始まる急性脳炎をNHALEと呼ぶが、基本的には抗NMDAR脳炎は抗体からの命名、NHALEは発病症状からの命名で、両者の重なりは大きい(図2)。NHALEで見られるNMDA型GluR抗体以外の抗体としてはVGKC抗体やNAE抗体が知られている<sup>1)</sup>。



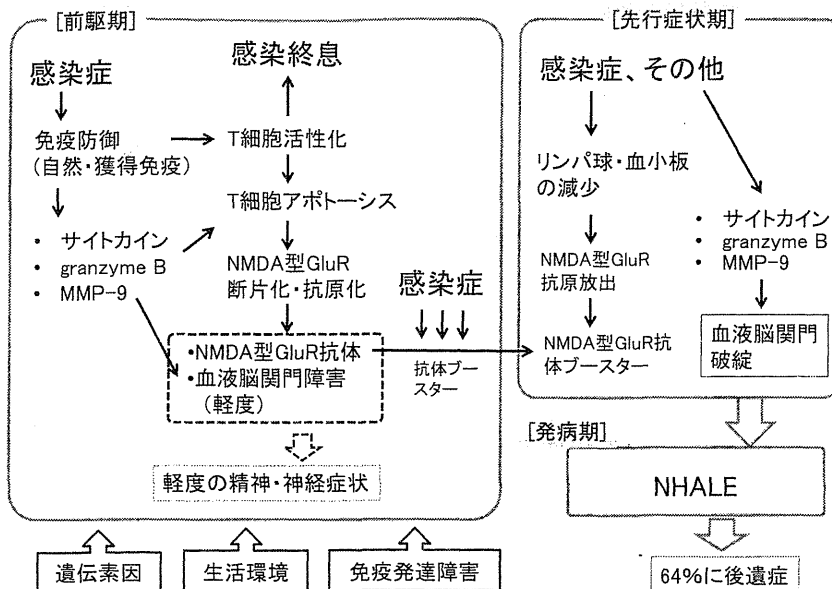


図3 NMDA型GluR抗体陽性非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の病態仮説

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHLE) の病態仮説

NHLE 100例の既往歴を調査すると、脳炎発病の数年前(前駆期と呼ぶ)から、うつ症状(6例)、薬物等依存(5例)、発達障害(5例)等が見いだされ、前駆期からすでに18例で何らかの中樞神経症状が始まっている可能性が示唆され、NHLEでは前駆期からNMDA型GluR抗体が存在し、軽度の一過性中樞神経系症状を発現している可能性を考えた(図3)。視神経脊髄炎(Neuromyelitis optica, NMO)では発症の10年前からAquaporin 4(AQP4)抗体が認められた症例が東北大学より報告されており、抗体が血清中に存在する前駆期がかなり長く存在することが分かっている<sup>20)</sup>。

これまでの研究で、NMDA型GluR抗体のエピトープはGluRの細胞外ドメインから細胞内ドメインまで幅広いことが分かり、NMDA型GluR抗体は感染交差免疫ではなくNMDA型GluR自身が抗原となって産生されていると推測している。末梢血T細胞、血小板などにNMDA型GluRが発現し、PHA刺激で発現増加することが知られており<sup>21)</sup>、感染によるリンパ球の活性化→リンパ球におけるNMDA型GluR発現増加→感染収束後のリンパ球アポトーシス→NMDA型GluR断片化→NMDA型GluR抗体産生がおこっているという仮説を、我々は立てている(図3)。脳炎発病数年前の前駆期からこのプロセスが徐々に始まり、一部の症例では軽度の中樞神経症状が観察され、その後先行症状期を経てNHLEが発病するという病態仮

説のもとに、我々は研究を行っている。

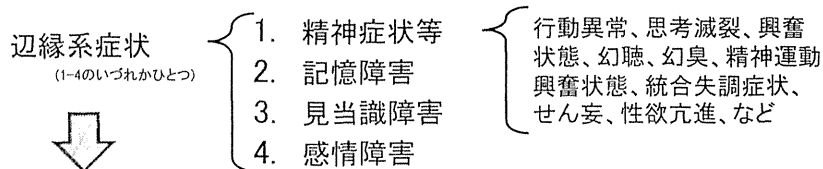
非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHLE) の先行症状期研究

NHLEでは、60%の症例に記憶障害等の後遺症が残り、日常生活への支障が大きい。我々は、NHLEの前駆期—先行症状期の研究から、発病予防・早期診断治療の確立、後遺症軽減を目指しているが、先行症状期の臨床症状・検査所見の検討結果を紹介する。

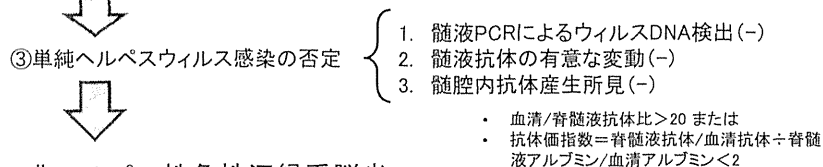
A. 先行症状期の臨床症状

精神症状、記憶障害、見当識障害、感情障害などの辺縁系症状で脳炎を発病し、HSV感染が否定できた非傍腫瘍性NHLEのうちで、髄液NMDA型GluR抗体(GluN2B-NT2抗体)陽性の207例を対象として、先行症状期の臨床症状を検討した(図4)。207例(男87、女120例)の発病年齢は2~83歳に分布、10~30歳代は女性が60%以上を占めた。先行症状は22%では認めず、44%では局所感染を示唆する巣症状のない先行症状(発熱、頭痛など)を認め、34%は局所感染を示唆する巣症状のある先行症状(下痢、上気道炎など)を示した(図5)。よって多くの症例が、先行症状がないか、巣症状を欠く不明熱として先行症状期を経過していると推測された。先行症状期に髄液検査した18例中18例で無菌性髄膜炎の診断がなされていたことから、多くの症例が無菌性髄膜炎を先行症状期に呈し、脳炎になっていく可能性があると考えている。小児では、CNS以外の局所感染症が先行し、血液脳関門破綻を促進し、NMDA型GluR抗体がCNSへ侵入し急速に発病するパターンが、成人では、局所感染症の潜行なく

①明らかな意識障害出現前の急性期初期に



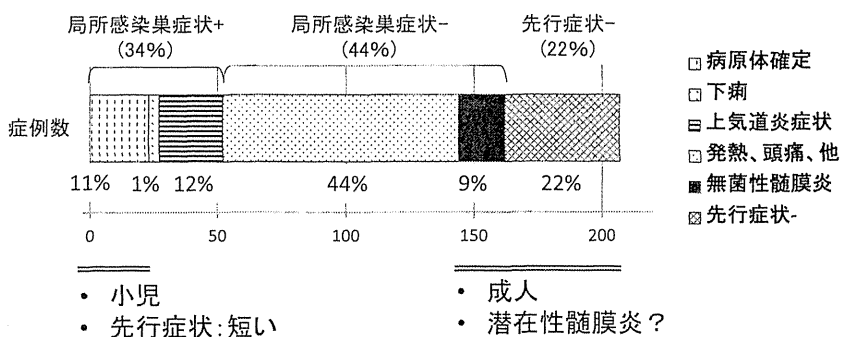
②急性に意識障害を含む脳炎症状が、その後出現・経過



非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHALE)

④髄液GluN2B-NT2抗体(ELISA)陽性

図4 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の診断フローチャート



感染症によるBBB急速破綻  
NMDA型GluR抗体急速流入

前駆期よりBBB緩徐破綻  
前駆期よりNMDA型GluR抗体緩徐流入

NHALE 発病

潜在的無菌性髄膜炎

図5 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の先行症状

前駆期から緩徐に抗体が CNS へ流入し、無菌性髄膜炎を経て発病するパターンが多いと思われる。成人の「発熱+頭痛」遷延例では、積極的な髄液検査で早期診断が可能となり、脳炎への進展が抑制できる可能性があると考えている。

B. 先行症状期の臨床検査値

髄液 NMDA 型 GluR 抗体 (GluN2B-NT2 抗体) 陽性 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 (Epilepsy-infected) 42 例、対照 (Controls) 42 例と比較検討した。

NHALE の RBC 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、脳炎発症ま

で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、脳炎発症日に向けて低下する傾向を認めた (図6)。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 (図7)。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、発症日に向けて低下する傾向を認めた。CRP は、発症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

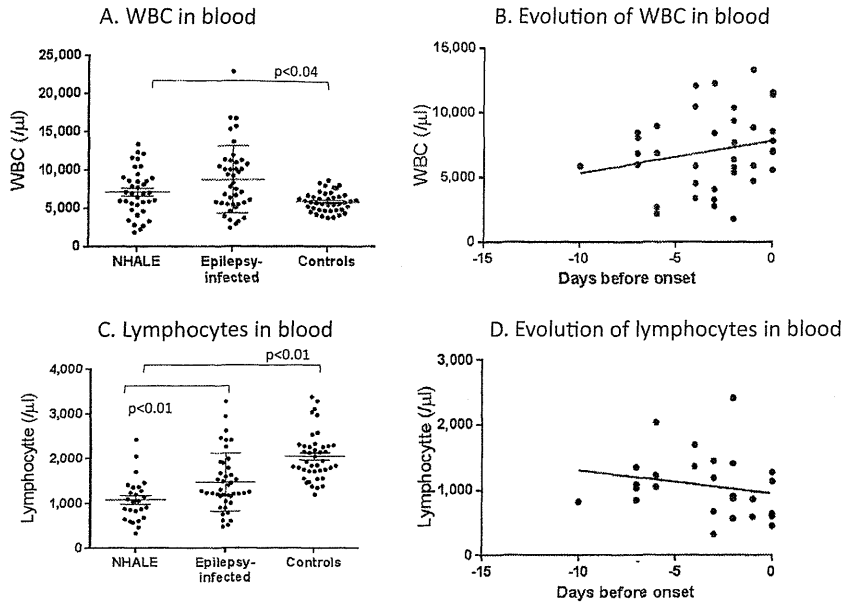


図6 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の先行症状期の血液白血球，リンパ球数  
 髄液 NMDA 型 GluR 抗体 (GluN2B-NT2 抗体) 陽性の非ヘルペス性急性辺縁系脳炎  
 (NHALE) 42 例，性年齢を合わせたてんかん患者の感染症対照 (Epilepsy-infected) 42 例，  
 健康対照 (Controls) 42 例を比較検討した。

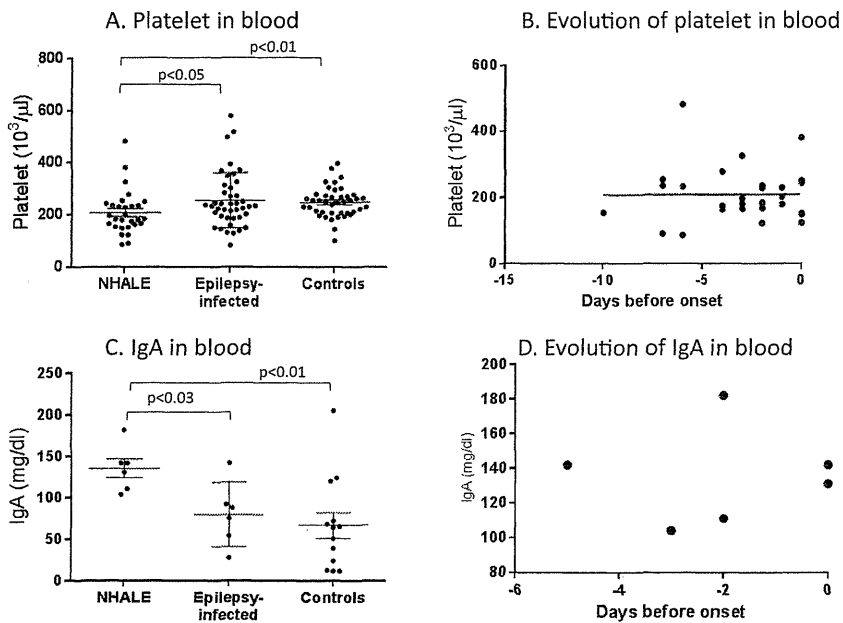


図7 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の先行症状期の血小板，IgA  
 髄液 NMDA 型 GluR 抗体 (GluN2B-NT2 抗体) 陽性の非ヘルペス性急性辺縁系脳炎  
 (NHALE) 42 例，性年齢を合わせたてんかん患者の感染症対照 (Epilepsy-infected) 42 例，  
 健康対照 (Controls) 42 例を比較検討した。

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

以上より，先行症状期はリンパ球，血小板の減少，IgA 高値，CRP の比較的低値を特徴とし，早期診断に繋がる可能性がある。リンパ球，血小板から放出され

る 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 (図 3, 8)。

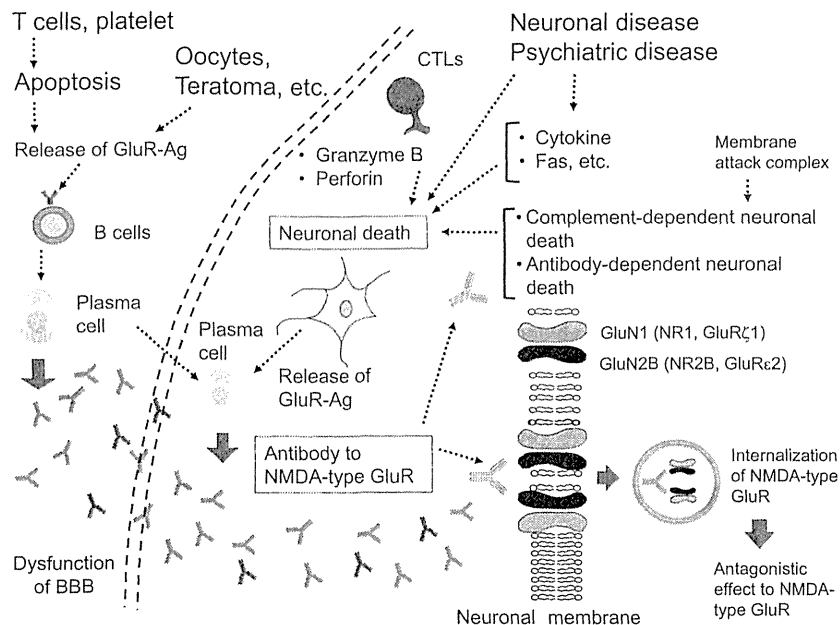


図8 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎のNMDA型GluR抗原と抗体産生、内在化血液中にできたN末エピトープを有するNMDA型GluR抗体は、血液脳関門の破綻などにより中枢神経系に至り、中枢神経系内で産生された抗体とともに、急性期脳炎症状に寄与するが、回復期・慢性期になると血液脳関門の回復により髄液中で低下する病態を考えている。

## 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎(NHAE)の臨床特徴

### A. 発病頻度, 好発年齢

日本の成人のNHAE罹患率は4.7/100万人年で、急性脳炎罹患率は19.0/100万人年であることから、急性脳炎の24.5%を占めると推定される<sup>10)22)</sup>。我々の100例の検討では、発病年齢 $26.5 \pm 18.7$ 歳(平均 $\pm$ SD)(2~81歳)で、男性49例、女性51例であった。思春期から若年成人期では女性が多かった。

### B. 症状

先行症状から神経症状出現までの間隔は $6.4 \pm 4.2$ 日(平均 $\pm$ SD)であった。初発神経症状では行動異常(74%)、記憶障害(7%)、幻覚(5%)などが多かった。小児の行動異常の具体例としては、“髪の毛が全部抜けちゃった”といった奇妙な発言や行動がみられたり、暴れてパニック様になったり、突然泣き出したりしていたといったものがあつた。初発神経症状から $4.3 \pm 4.9$ 日(平均 $\pm$ SD)でけいれんなどの発作症状が59/81例(小児の20/33例)に出現し、そしてさらに痙攣重積が31/76例(小児の10/34例)に $2.7 \pm 6.3$ 日間(平均 $\pm$ SD)出現した。

### C. 画像診断

NHAEのMRI拡散強調画像(DWI)は両側あるいは片側の内側側頭葉(海馬など)に淡いADCの低下を示すDWI高信号病変が出現することが特徴である

が、頻度は14.3%と少なく、早期に見られる傾向がある。詳しくは「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—20101017—(<http://www.shizuokamind.org/wp-content/uploads/2012/03/06-1-2-15.pdf>)を参照されたい。

### D. 髄液検査

髄液検査(平均 $\pm$ SD)では、細胞数: $64.5 \pm 141.3$ /mm<sup>3</sup>、蛋白: $46.2 \pm 55.0$ mg/dl、IgG: $4.3 \pm 5.2$ mg/dlと軽度上昇が見られ、IgG-index: $2.1 \pm 3.3$ の上昇がみられた。

NMDA型GluR抗体(ELISA)は、GluN2B、GluN1両者に対する髄液抗体が有意に高値で、発病後に経過とともに低下していく。

### E. 治療の進め方

まず辺縁系脳炎の病因として多いHSVを念頭にアシクロビルを開始し、HSV感染が否定できた時点で中止し、ステロイドパルス治療やIVIg治療や血漿交換といった免疫修飾治療を行う。卵巣奇形腫が合併する場合は、早期の核出術が病勢を好転させることがある。

### F. 予後

急性期入院日数は、以前の調査では平均 $86.8 \pm 149.3$ 日で長期の入院を余儀なくされていたが、最近の調査では68.6日と短縮してきていて、診断・治療法が普及してきたためと思われる。1次性脳炎に比べて生命・ADL予後は良いが、成人での調査では日常生活活動(ADL)障害・精神症状・てんかん発作・知的障害・

運動障害が約30%の症例に見られ、記憶の面での後遺症が60%程度と高頻度に残る。詳しくは研究班のHP (<http://www.shizuokamind.org/wp-content/uploads/2012/03/06-1-2-15.pdf>) を参照願いたい。

NMDA 型 GluR 抗体の検出法

A. Immunoblot assay

2000年、GluN2B 全長分子を NIH3T3 細胞中に遺伝子組み換えにて発現させ、細胞ホモジネートをポリアクリルアミド電気泳動 (PAGE) 後、ニトロセルロース膜に転写し検体と反応させ、2次抗体を用いて抗体の有無を判定するイムノブロット法を、我々は確立した (図9)<sup>16)</sup>。この抗体は日本では“GluRε2 抗体”と呼ばれてきたもので IgG 型、IgM 型を調べることができたが、NHALE-OT 症例の髄液での陽性率でも 30% 程度

A) Immunoblot assay (2000-

1. whole molecule of GluN2B

B) Cell-based assay (2007-

2. [GluN1(NR1)+GluN2A(NR2A)]
3. [GluN1(NR1)+GluN2B(NR2B)]

C) ELISA (2008-

4. GluN1-NT
5. GluN1-CT
6. GluN2B-NT2
7. GluN2B-CT

D) ELISA-subclass (2013-

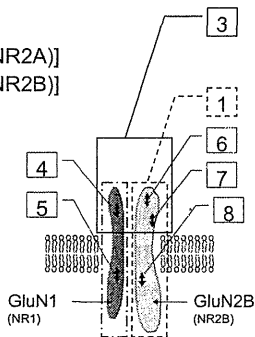


図9 NMDA 型 GluR 抗体測定法とその抗原部位  
現在可能な NMDA 型 GluR に対する抗体測定法とその抗原認識部位を示す。C) ELISA は、NMDA 型 GluR サブユニットの一部のドメインの合成ペプチドを抗原とした ELISA で検出する抗体。6 の GluN2B-NT2 抗体は、GluN2B 分子の細胞外 N 末のペプチドを抗原とする抗体である。

と低く、現在は測定していない。

B. ELISA

2008年、我々は GluN2B の N 末細胞外ドメイン (GluN2B-NT2)、膜貫通部 M3-M4 間の細胞外ドメイン (GluN2B-M3-4)、C 末細胞内ドメイン (GluN2B-CT) のペプチドを合成し、ELISA により GluN2B 各ドメインに対する抗体を半定量測定する系を実用化し、抗体の量的変動から治療効果の判定を可能にした<sup>23)24)</sup>。

C. Cell-based assay

2007年、Dalmau らは NMDA 型 GluR の GluN1 と GluN2A または GluN2B を発現するベクターを transient transfection した HEK 細胞の細胞外ドメイン立体構造を抗原とする、より生体に近い形での自己抗体測定法を開発した<sup>11)</sup>。この cell-based assay により検出される抗体は2種以上のサブユニットを同時に認識するとされていたが<sup>11)</sup>、2008年になって Dalmau らは、多くが GluN1 の細胞外ドメイン (N 末 25-380) をエピトープとしていると報告している<sup>25)</sup>。この抗体は日本では“NMDA 受容体抗体”、“NMDAR 抗体”、“Dalmau 抗体”、“NMDA 型 GluR 複合体抗体”などと呼ばれてきた。

その後 cell-based assay は様々な改良が加えられてきたが、NMDA 型 GluR を発現させた細胞を、固定するより生きたまま検体と反応させ、共焦点顕微鏡で Alexa Fluor 633 抗ヒト IgG などを2次抗体として調べる方法が高感度で、特異度が高いようである (表3)。また、Permanent expression の細胞の方が、Transient expression の細胞より安定した検出が可能である。

Biochip slide 法は商業ベースで可能 ([http://www.cosmic-jpn.co.jp/products/research\\_detail.php?sid=96](http://www.cosmic-jpn.co.jp/products/research_detail.php?sid=96)) となり、LGI1 抗体など複数の抗体を調べられるが、固定細胞を用い通常の蛍光抗体のため感度が低いと考えている。我々が Euroimmune 社製の Autoimmune Encephalitis Mosaic1 のキットを用いて測定した経験

表3 Cell-based assay の改良・変遷

方法	発表	Transfection	培養	2次抗体	検体使用量
Dalmau 原法	Ann Neurol, 2007; 61: 25-36	・ Transient expression ・ Live HEK 293 cells	Ketamine 加培養	Alexa Fluor secondary antibodies	血清は 1/400 希釈 髄液は 1/10 希釈
田中恵子法	2008/10-	・ Transient expression ・ Fixed HEK 293 cells	Ketamine 加培養	FITC-抗ヒト IgG	血清: 1/40 ~ 100 希釈 髄液: 1/2 ~ 10 希釈
森 寿法	Neurosci Res, 2011 Nov; 71(3): 294-302.	・ Permanent expression ・ Live HEK 293 cells/ CHO cells	培養液のみ	Alexa Fluor 633 抗ヒト IgG	血清: 1/200 希釈 200µl 髄液: 1/10 希釈 200µl
静岡法	2013/4-	・ Permanent expression ・ Live HEK 293 cells	培養液のみ	Alexa Fluor 633 抗ヒト IgG	血清: 1/200 希釈 200µl 髄液: 1/10 希釈 200µl
Biochip slide 法	Autoimmune Encephalitis Mosaic 1	・ 海馬, 小脳, Fixed HEK293	培養なし	Fluorescein-labelled 抗ヒト IgG	血清: 1/10 希釈 30µl 髄液: 原液 30µl

表4 cell-based assay による NMDAR 抗体陽性疾患の報告

<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Epilepsy : P Niehusmann, et al., Arch Neurol. 2009 ; 66 (4) : 458-464.</li> <li>・ Schizophrenia : MS. Zandi, et al., J Neurol 2011 : 258 : 686-688.</li> <li>・ Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus : MR. Turner et al., Neurology 2011 ; 77 : 439-443.</li> <li>・ CJD : K Fujita , et al., J Neurol 2012 ; 259 : 985-988.</li> <li>・ MELAS : C Finke, et al., J Neurol 2012 ; 259 : 582-584.</li> <li>・ HSV1 : Prüss et al., Ann Neurol 2012 ; 72 : 902-911.</li> <li>・ Schizophrenia etc. ; K Tsutsui, et al., BMC Psychiatry 2012, 12 : 37.</li> <li>・ Slow cognitive impairment : Prüss et al., Neurol 2012 ; 78 : 1743-1753.</li> <li>・ Psychiatric patients with ATAs : Chiba et al., Neuroscience Letters 2013, 534 : 217-222.</li> <li>・ NMDAR 脳炎慢性期精神症状 : MS. Kayser, et al., JAMA Neurol. 2013 ; 70 (9) : 1133-1139.</li> <li>・ Glioblastoma : 藤井裕樹, 他, 臨床神経 2013 ; 53 : 712-715.</li> <li>・ HSV1 : Leypoldt et al., Neurol 2013 ; 81 : 1637-1639.</li> <li>・ Pediatric epilepsy : Suleiman et al., Epilepsia 2013 ; 54 (12) : 2091-100.</li> </ul>
---

では、髄液の NMDAR 抗体は NHALE-OT の 1/2 検体でのみ陽性、NHALE では 4 例すべて陰性であった。髄液 CASPR2 抗体はすべての検体で陰性、髄液 LGII 抗体は脳炎後部分でかん検体 2/3 で±、他は陰性で、抗 VGKC 抗体陽性例の血清では 2 例とも陰性であった<sup>26)</sup>。英国での比較検討でも同様に感度が低いとされている (personal communication)。

Biochip slide 法の普及も相まって、cell-based assay による NMDAR 抗体陽性疾患の報告は、抗 NMDAR 脳炎などの急性脳炎のみならず、統合失調症、MELAS、変性症などにも拡がり、cell-based assay による NMDAR 抗体が抗 NMDAR 脳炎の特異的マーカーとは言えなくなっている(表4)。抗 NMDAR 脳炎以外の、ウイルス直接浸潤の1次性脳炎である単純ヘルペスウイルス脳炎でも回復期には NMDAR 抗体が陽性となるので、診断には注意が必要である。Dalmau らは、我々の ELISA による GluN2B-NT2 抗体を疾患非特異的と批評してきたが<sup>27)</sup>、cell-based assay による NMDAR 抗体も同様に、疾患特異マーカーではないことになりつつある。

## NMDA 型 GluR 抗体の病的役割

### A. NMDA 型 GluR の internalization

脳炎患者血清中の NMDAR 抗体は、細胞表面の NMDA 型 GluR を架橋することにより internalization (細胞内取りこみ) させることが報告されている<sup>28)</sup>。抗体による internalization は、NMDA 型 GluR の拮抗作用=機能低下を引き起こし、脳炎における意識障害や行動異常等の辺縁系症状に関連している可能性がある(図8)。NHALE に高頻度に出現する幻覚、不安、不眠などの症状は、NMDA 受容体拮抗薬である塩酸ケタミン、塩酸メマンチンなどの副作用としても知られて

いて、自己抗体による NMDA 型 GluR の拮抗作用が NHALE の臨床症状となっていると考えられる。我々の研究グループの Takano らはこの NMDA 型 GluR 内在化が温度感受性を有することを見出して、低体温療法が内在化を防ぐ可能性が示唆される<sup>29)</sup>。

我々は、NHALE 患者髄液の IgG 分画を用いて培養ラット胎児神経細胞に対する影響を評価し、NMDA 型 GluR 抗体による GluR の内在化がシナプス外の NMDA 型 GluR に主に起こり、シナプス NMDA 型 GluR では軽度であると推定している<sup>30)</sup>。抗体はシナプス外の NMDA 型 GluR の内在化を主に起こすために、興奮毒性が抑制され、アポトーシスが軽減し、比較的予後が良いものと推測している(図10)。

Mikasova らは、脳炎の NMDA 型 GluR 抗体が GluN2A をシナプスに繋ぎ止めている Ephrin-B2 receptor との結合を切り、シナプス NMDA 型 GluR がシナプス外に移動し、シナプス外で抗体により内在化する機序を考えている<sup>31)</sup>。

### B. アポトーシス誘導作用

GluN2B などの N 末細胞外ドメインの 283~287 番目のアミノ酸配列 (Asp/Glu-Trp-Asp/Glu-Tyr-Ser/Gly) と ds-DNA に分子相同性があるため、SLE 患者の ds-DNA 抗体は、中枢神経系で NMDA 型 GluR (NR2A/2B) と交叉反応し、アポトーシスなどを起こすこと、Asp/Glu-Trp-Asp/Glu-Tyr-Ser/Gly で免疫した動物で、LPS やエピネフリンで血液脳関門 (BBB) の透過性を高めると、この細胞外ドメイン抗体が中枢神経系に至り、行動や認知機能に影響を及ぼすことが動物実験で示されている<sup>32)~34)</sup>。

### C. NMDA 型 GluR チャネル機能への作用

我々はラット海馬スライス標本を用いて、GluN2B の N 末側に対するウサギ抗体、抗 GluN2B 抗体陽性の Rasmussen 症候群患者血清の IgG 分画の興奮性シナ

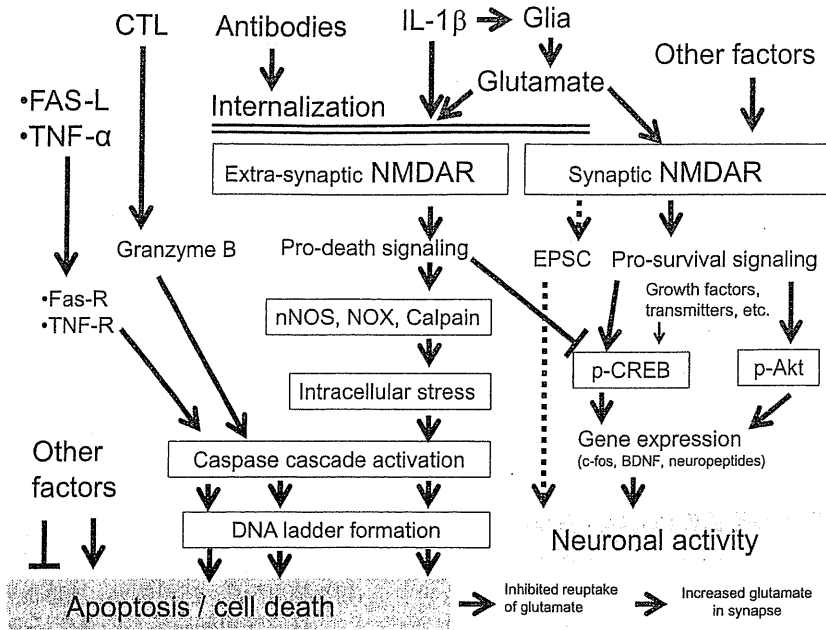


図10 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の病態  
 p-CREB, phosphorylated cAMP-response-element-binding-protein; CTL, cytotoxic T cell; EPSC, excitatory postsynaptic current; NMDAR, NMDA-type GluR.

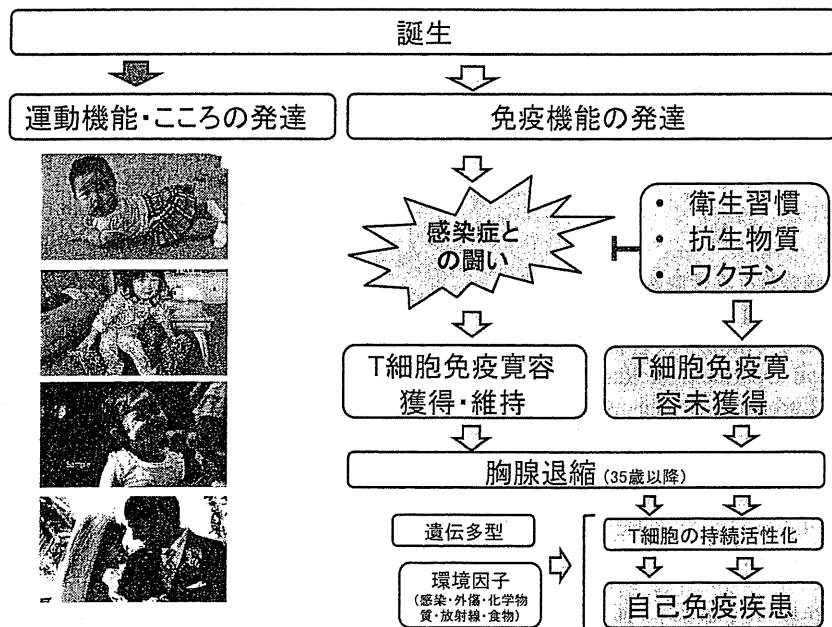


図11 こどもの運動機能, こころ, 免疫機能発達  
 Peter Parham, The immune system, 2<sup>nd</sup> edition<sup>33)</sup> から引用し作図した。  
 写真は SONY-VAIO のパブリックピクチャーを使用しており, 使用許諾を得ている。

プス後電流 (EPSC) への影響を検討したが, 現在までのところ GluR3 抗体とは異なり, NMDA 型 GluR 抗体には明らかな電気生理学的作用を見出せていない<sup>35)</sup>。

NMDA 型 GluR 抗体以外の病態因子

細胞傷害性 T 細胞, Fas やサイトカインなどが関与している可能性があり, 今後検討する必要がある (図

10).

## 自己免疫疾患の増加

多発性硬化症、潰瘍性大腸炎や全身性エリトマトーデスが増加している (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/1356#p01>)。現代の衛生習慣、ワクチン、抗生物質治療がこどもの感染症との戦いを少なくし、T細胞免疫寛容を維持する器用さを持ち合わせづらくし、こどもの免疫発達に影響するとする考えがある(図11)<sup>36)</sup>。感染に対して積極的な炎症反応の経験がないと、感染に対して過剰に反応する可能性が出てくるとされている。今後の自己免疫介在性疾患の増加の可能性から、その早期診断・治療法の開発は、さらに急務となる可能性がある。

謝辞 このような総説を書かせていただく機会をお与えいただいた日本小児科学会、日本小児神経学会ならびに、貴重な検体をお送りいただいた諸先生方に深謝申し上げます。この研究は文部科学省科学研究費補助金基盤研究C(No. 24591537)、厚生労働科学研究補助金(障害者対策総合研究事業、難治性疾患政策研究事業、難治性疾患実用化研究事業)、国立病院機構政策医療ネットワーク研究、てんかん治療振興財団などの支援を得た。

日本小児科学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

## 文 献

- 高橋幸利. 自己免疫性介在性脳炎・脳症の診断・治療スキーム. 臨床神経学 2012; 52: 836—839.
- Bien CG, Granata T, Antozzi C, et al. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: A European consensus statement. *Brain* 2005; 128: 454—471.
- Takahashi Y, Mine J, Kubota Y, et al. A substantial number of Rasmussen syndrome patients have increased IgG, CD4<sup>+</sup> T cells, TNF  $\alpha$ , and Granzyme B in CSF. *Epilepsia* 2009; 50: 1419—1431.
- 高橋幸利, 植田佑樹, 保立麻美子, 他. Rasmussen 症候群. 小児内科 2013; 45: 416—421.
- 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 2014; 46: 195—201.
- Prüss H, Finke C, Hölting M, et al. N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antibodies in Herpes Simplex Encephalitis. *Ann Neurol* 2012; 72: 902—911.
- Fujita K, Yuasa T, Takahashi Y, et al. Detection of anti-glutamate receptor  $\epsilon 2$  and anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in a patient with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol* 2012; 259: 985—988.
- Finke C, Prüss H, Scheel M, et al. Anti-NMDA receptor antibodies in a case of MELAS syndrome. *J Neurol* 2012; 259: 582—584.
- Granerod J, Cunningham R, Zuckerman M, et al. Causality in acute encephalitis: defining aetiologies. *Epidemiol Infect* 2010; 138: 783—800.
- 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 2013; 45: 376—380.
- Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, et al. Paraneoplastic Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis Associated with Ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007; 61: 25—36.
- 高橋幸利, 最上友紀子, 高山留美子, 他. 免疫性神経疾患: 最近の進歩, NMDA 型グルタミン酸受容体と神経疾患. *Neuroimmunology* 2009; 17: 245—255.
- 田中恵子. 傍腫瘍性辺縁系脳炎. 医学の歩み 2007; 223: 286—290.
- 楠原智彦, 庄司紘史, 加地正英, 他. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の存在について. 臨床神経 1994; 34: 1083—1088.
- Buckley C, Oger J, Clover L, et al. Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2001; 50: 73—78.
- 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.
- Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al. Autoantibodies and Cell-mediated Autoimmunity to NMDA-type GluR $\epsilon 2$  in Patients with Rasmussen's Encephalitis and Chronic Progressive Epilepsia Partialis Continua. *Epilepsia* 2005; 46 (Suppl. 5): 152—158.
- 高橋幸利. 小児期の中脳神経系感染症による難治てんかんにおける抗 GluR $\epsilon 2$  自己抗体の存在. 日本小児科学会誌 2002; 106: 1402—1411.
- Takahashi Y. Infections as causative factors of epilepsy. *Future Neurology* 2006; 1: 291—302.
- Nishiyama S, Ito T, Mitsu T, et al. A case of NMO seropositive for aquaporin-4 antibody more than 10 years before onset. *Neurology* 2009; 72: 1960—1961.
- Miglio G, Varsaldi F, Lombardi G. Human T lymphocytes express N-methyl-D-aspartate Receptors functionally active in controlling T cell activation. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2005; 338: 1875—1883.
- Wada-Isoe K, et al. Epidemiological study of acute encephalitis in Tottori Prefecture, Japan. *European Journal of Neurology* 2008; 15: 1075—1079.
- Fujita K, Yuasa T, Takahashi Y, et al. Antibodies to N-methyl-D-aspartate glutamate receptors in Creutzfeldt-Jakob disease patients. *J Neuroimmunology* 2012; 251: 90—93.
- 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.
- Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-



- NMDA-receptor encephalitis : case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008 ; 7 : 1091—1098.
- 26) 高橋幸利. 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24年度厚生労働科学研究費補助金障害者対策総合研究事業(神経・筋疾患分野), 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, 総括・分担研究報告書. 2013 ; 3—91.
- 27) Graus F, Dalmau J. Neuronal antibodies in Creutzfeldt-Jakob disease-reply. *JAMA Neurol* 2014 ; 71 : 514—515.
- 28) Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, et al. Cellular and Synaptic Mechanisms of Anti-NMDA Receptor. *The Journal of Neuroscience* 2010 ; 30 : 5866—5875.
- 29) Takano S, Takahashi Y, Kishi H, et al. Detection of autoantibody against extracellular epitopes of N-methyl-D-aspartate receptor by cell-based assay. *Neurosci Res* 2011 ; 71 : 294—302.
- 30) 高橋幸利, 西村成子, 高尾恵美子, 他. GluRε2抗体(NR2B抗体)—神経疾患における意義. *神経内科* 2013 ; 79 : 354—362.
- 31) Mikasova L, De Rossi P, Bouchet D, et al. Disrupted surface cross-talk between NMDA and Ephrin-B2 receptors in anti-NMDA encephalitis. *Brain* 2012 ; 135 : 1606—1621.
- 32) DeGiorgio LA, Konstantinov KN, Lee SC, et al. A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus. *Nat Med* 2001 ; 7 : 1189—1193.
- 33) Kowal C, Degiorgio LA, Lee JY, et al. Diamond B. Human lupus autoantibodies against NMDA receptors mediate cognitive impairment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006 ; 103 : 19854—19859.
- 34) Huerta PT, Kowal C, DeGiorgio LA, et al. Immunity and behavior : antibodies alter emotion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006 ; 103 : 678—683.
- 35) 高橋幸利, 高木佐知子, 西村成子, 他. てんかんと抗NMDA受容体抗体. *Clinical Neuroscience* 2006 ; 24 : 219—221.
- 36) Parham P. *The Immune system* 2nd edition. 笹月健彦監訳. エッセンシャル免疫学. メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2007.

原 著

Original article

特集●明日からの精神科臨床に活かせる『脳波とてんかん』

## てんかんの診断・治療はどのように行われるのか

西田 拓司

### Diagnosis and treatment of epilepsy

Takuji Nishida

*National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders,  
Urushiyama 886, Aoi-ku, Shizuoka 420-8688, Japan*

**Abstract** : An epileptic seizure is a transient occurrence of symptoms due to abnormal excessive or synchronous neuronal activity. Epilepsy is a disorder of the brain characterized by an enduring predisposition to generate repeated epileptic seizures. The diagnosis of epilepsy includes a differentiation of epilepsy from other conditions, a determination of the type of epileptic seizure and epilepsy syndrome, and an identification of comorbidities. Electroencephalography (EEG) is an essential investigation, because the pathophysiology of epilepsy is an abnormal, excessive or synchronized neuronal electrical activity in the brain. A detailed clinical interview and description of the seizure semiology is important. Video-EEG monitoring is a valuable diagnostic tool that records the EEG findings and clinical seizure manifestation simultaneously. Antiepileptic drug medication is a mainstay of epilepsy treatments. The choice of antiepileptic drugs are made according to seizure type and epilepsy syndrome. Patients with epilepsy often have physical and mental comorbidities, as well as psychosocial issues, which have adverse effects on their daily life and QOL. In epilepsy treatment, comprehensive care by a multidisciplinary team is indispensable.

**Key words** : Epilepsy, Epileptic seizure, Diagnosis, Treatment, Comprehensive care

#### はじめに

てんかんは人口の約1%を占める頻度の高い精神神経疾患である。歴史的に本邦では精神科医が成人てんかんの治療に従事してきた。近年、精神科医がてんかん診療に関わる機会が減り、一方、神経内科医や脳外科医のてんかんに対する関心も高くないことから、成人てんかん医療の担い手が不明瞭になっている<sup>1)</sup>。てんかんは、てんかん発

作を主徴としながら、さまざまな精神心理社会的問題を示し、精神科医がその診療の中心的な役割を果たすべき精神神経疾患の一つである。本稿では、てんかんの診断と治療についてできるだけ包括的に述べることで、精神科医がてんかん診療に携わる一助となることを期待する。

#### 診 断

てんかんの臨床診断は、治療方針の決定と予後の推定のために行われる。適切な治療のためには、正確な診断が必須である。また、慢性疾患であるてんかんでは、その後の生活や人生に対する

静岡てんかん・神経医療センター (〒420-8688 静岡市葵区漆山 886)

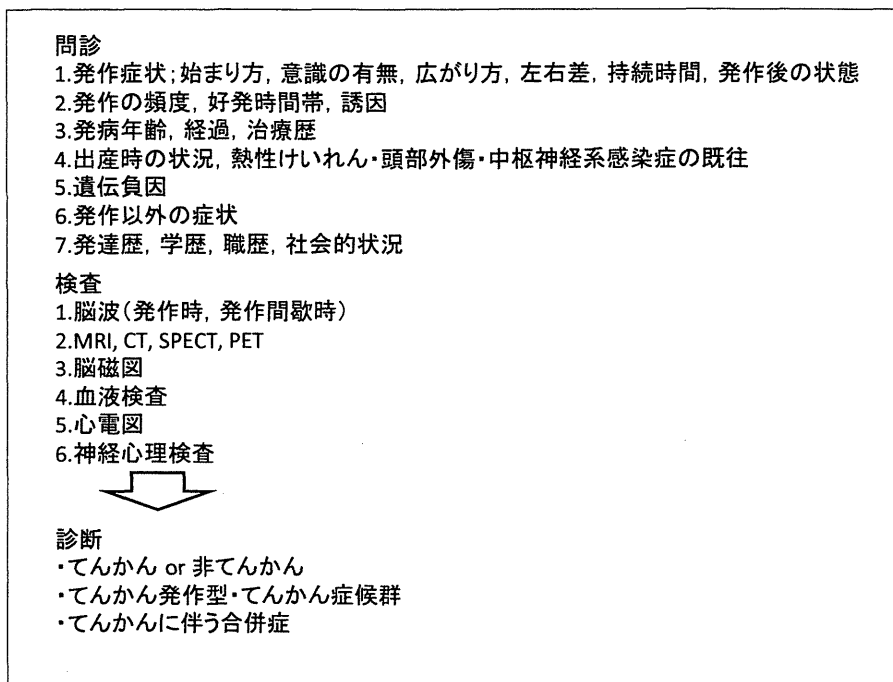


Fig. 1. てんかんの診断

影響を考慮するために、予後の推定が重要となる。

### 1. てんかんに疑う臨床症状

てんかん発作は、発作のタイプ、関与する脳の局在部位によりさまざまな臨床症状を呈する。しかし、実際の臨床では日常生活に支障をきたすような発作症状が出現した場合に、初めててんかんに疑われる。多くの場合は、発作性の意識障害、けいれん、転倒のエピソードが受診の契機となる。患者がこれらの症状を訴える場合に、てんかんの診断の流れに沿った問診や検査が行われることになる。

### 2. てんかんの診断の手順

てんかんの診断では、てんかんであるか否かの診断、てんかんであればてんかん発作型とてんかん症候群の診断、そして合併症の診断が行われる。てんかんの診断では、発作症状の詳細な問診と記載が何より重要である。問診すべき質問事項は Fig. 1 を参照されたい。前述のてんかんに疑われる契機となった症状（発作性の意識障害、けいれん、転倒）が出現する以前から、いわゆる前兆と

呼ばれるような症状があったことが後からわかることも多い。また、本人は発作時に意識障害を伴う場合、自らの症状を把握できないし、家族も発作時の症状を十分観察できているとは限らない。そこで、最近では症状をより客観的にとらえるために家庭用ビデオなどが利用されることがある。

てんかんの診断で用いられる検査で重要なのは脳波検査である。てんかんに共通する病態生理が神経細胞の電気的発射であり、脳波はそれを直接検出することができるからである。ただし、必ずしも1回の脳波検査でてんかん波が出現するとは限らない。睡眠脳波を含めて、繰り返し検査を実施する必要がある。ビデオ脳波同時記録は、てんかん発作時の臨床症状と脳波所見を同期して得ることができる重要な診断ツールである。てんかん発作の症候学を理解するためにも、ビデオ脳波同時記録で得られた発作症状を数多く見ることがてんかん学を修める近道である。

てんかんの病因の探索には神経画像検査が用いられる。MRIは空間解像度が高く、海馬硬化、皮質形成異常、脳腫瘍などてんかんでよくみられる病因を明らかにできることから、最近ではてんかん診断に必須の検査となっている。

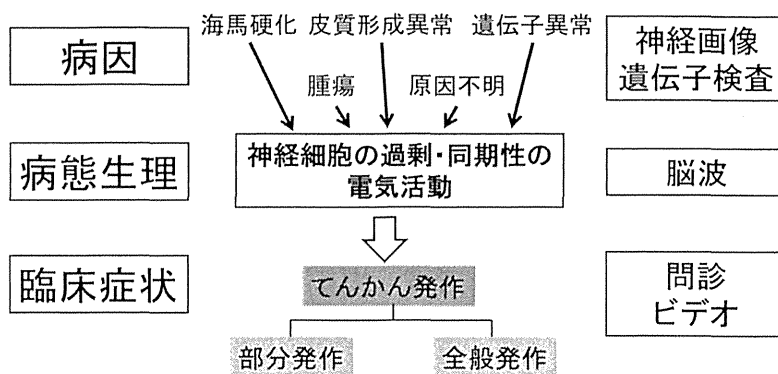


Fig. 2. てんかんの病態と診断ツール

Table 1. てんかんと統合失調症の病態の比較

	てんかん	統合失調症
病因	海馬硬化, 皮質形成異常, 腫瘍, 遺伝子異常, 免疫学的異常, その他	不明
病態生理	神経細胞の過剰・同期性電気活動	不明 (ドーパミン仮説, グルタミン酸仮説など)
臨床症状	てんかん発作	幻覚, 妄想, 思路障害など

Table 2. てんかんと鑑別すべき病態

片頭痛	不随意運動
心原性失神	ナルコレプシー
一過性脳虚血発作	睡眠障害
転換・解離症状	認知症
パニック発作	一過性全健忘
精神病症状	低血糖症

これらの検査が重要であることは、てんかんの病態を考慮すると理解しやすい (Fig. 2)。てんかんはさまざまな病因により大脳の神経細胞の過剰・同期性の電氣的発射が起こり、それが臨床症状としててんかん発作を呈する。てんかんの診断で各診断ツールが使用できるのは、その病態生理や病因が明らかになっているからである。統合失調症はその病態が不明であるため、いまだ臨床上確立した検査がないことと比較するとその違いがわかる (Table 1)。

Table 3. てんかん発作分類

I. 部分発作	II. 全般発作
A. 単純部分発作	A. 1. 欠神発作
1. 運動発作	A. 2. 非定形欠神発作
2. 感覚発作	B. ミオクローニー発作
3. 自律神経発作	C. 間代発作
4. 精神発作	D. 強直発作
B. 複雑部分発作	E. 強直間代発作
C. 二次性全般化発作	F. 脱力発作 (失立発作)

(国際抗てんかん連盟, 1981 より)

てんかんで見誤りやすい病態として、片頭痛、心原性失神、一過性脳虚血発作、転換・解離症状、パニック発作、精神病症状、不随意運動、ナルコレプシー、睡眠障害、認知症、一過性全健忘、低血糖などがあり注意が必要である (Table 2)。

### 3. てんかん発作型とてんかん症候群の診断

てんかんの診断が確定すれば、てんかん発作型および症候群の診断を行う。現在のところ、てんかん発作はILAEによる1981年の分類 (Table 3)、てんかん症候群は1989年の分類 (Table 4) が一般的に用いられ、臨床的に有用である。つまり、てんかん発作が部分発作、あるいは全般発作であるかを診断し、それと同時に器質因がある症候性てんかん、あるいは遺伝素因が推定される特発性てんかんであるかを診断する。ただし特発性てんかんは、必ずしも遺伝負因が明らかになるとは限らず、脳波と臨床症状・経過から診断する。