

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
：先行症状期髄液検査値の検討

研究代表者 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】非傍腫瘍性NHALEの中で、髄液NMDA型GluR抗体陽性で、脳炎症状出現前の先行症状期の髄液データがある17例(NHALE群)について、非炎症性のてんかん等で髄液検査を行った86例(疾病対照群)、無菌性髄膜炎で脳炎に移行しなかった78例(感染対照群)の3群について、髄液一般検査値を比較した。

【結果】NHALE群の髄液細胞数(平均±SD、 320.8 ± 372.8 counts/mm³)は、疾病対照群(20.8 ± 372.8 counts/mm³)に比べて有意に多く($p < 0.0001$)、脳炎発病に向けて低下した($p = 0.03$)。NHALE群の髄液蛋白濃度(120.6 ± 97.4 mg/dl)は、感染対照群(40.7 ± 21.5 mg/dl)、疾病対照群(20.9 ± 8.7 mg/dl)に比べて有意に高値であった($p < 0.0001$)。NHALE群の髄液糖濃度(56.9 ± 21.0 mg/dl)は、感染対照群(59.5 ± 10.3 mg/dl)、疾病対照群(61.1 ± 6.8 mg/dl)に比べて有意に低値であった($p = 0.0006$ 、 $p = 0.0230$)。髄液糖は発病年齢が高いほど高値をとる傾向を示した($p = 0.0168$)。NHALE群の髄液IgG濃度(7.6 ± 2.6 mg/dl)は、疾病対照群(1.8 ± 1.3 mg/dl)に比べて有意に高値であった($p < 0.0001$)。NHALE群の髄液albumin濃度(51.0 ± 34.3 mg/dl)は、疾病対照群(13.5 ± 6.8 mg/dl)に比べて有意に高値であった($p < 0.0001$)。

【結論】不明熱症例では積極的に髄液検査を行い、上記髄液データの特徴を認めた場合にはNHALE発症に注意して経過を慎重に診ていく必要がある。先行症状期のリンパ球細胞死の病態、血液脳関門の傷害病態をさらに検討し、脳炎への進展予防を可能にしたい。

研究協力者：宮一志⁴⁾、今村淳⁵⁾、木村暢佑⁶⁾、美根潤⁷⁾(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、4 富山大学小児科、5 岐阜県総合医療センター小児科、6 大津赤十字病院小児科、7 島根大学小児科)

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22

0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、運動障害は31.0%に、記憶障害は63.2%に見られ、1万人程度がNHALEによる記憶障害などの後遺障害を患っている可能性が明らかになっている。

2012年度、NHALE217例の既往歴を調査すると、脳炎発病以前よりうつ、依存症などの精神障害が10%にみられ、発病前(前駆期)からすでに何らかの中樞神経系への影響が始まっている症例の存在が示唆された(図1)。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可能性が示唆されている。NHAEでもNMDA型GluR抗体が前駆期から存在し、軽度のCNS症状を表出している可能性があると考えている。これまで国内外で検討されてこなかった前駆期と発病直前の先行症状期の病態を詳しく検討することで、先行症状出現時点でのNHAE発病リスク診断、発病予防、早期診断治療を可能にしたい。

2012年度研究では、NHAE207例中162例 (78%) に先行症状を認めたが、162例中23例 (14%) で感染病原体が確定されたに過ぎなかった。先行症状がありながら病原体の確定できなかった139例について検討すると、発熱 (81%) >頭痛 (53%) >悪心嘔吐 (24%) >上気道炎症状 (18%) >下痢 (3%) の順で、上気道炎などの中枢神経系以外の局所感染症状は比較的少なかった。脳炎症状出現前に髄液検査された18例中18例で、無菌性髄膜炎の診断がされていた。

2013年度は、NHAEの先行症状期の末梢血臨床検査値を検討し、リンパ球数は感染症対照群 ($p < 0.01$)、対照群 ($p < 0.01$) 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。血小板数も感染対照群 ($p < 0.05$) や対照群 ($p < 0.01$) より有意に低値であった。CRPは、発病日に向けて増加する傾向を認め、対照群 ($p < 0.02$) より有意に高値であったが、感染症対照群 ($p < 0.01$) より有意に低かった。以上から、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low値が特徴として見られ、早期診断マーカーとなる可能性、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を明らかにした。

2014年度は先行症状期のCNS病態を明らかにするために、先行症状期の髄液一般検査値を検討した。

B. 研究方法

【対象】GluR抗体検査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、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、急性に意識障害を含む脳炎症状が出現・経過、単純ヘルペスウイルス感染の否定ができ、NMDA型GluRの内のGluN2BのN末 (GluN2B-NT2) に対する髄液抗体 (ELISA) 陽性症例で、卵巣奇形腫も含めて腫瘍の合併のない症例 (非傍腫瘍性NHAE) 217例を選択した (図2)。217例の中で脳炎症状出現前の先行症状期の髄液データがある17例 (NHAE群)、非炎症性のてんかん等で髄液検査を行った症例中、NHAE群と年齢を可能な範囲でマッチさせた86例 (疾病対照群)、無菌性髄膜炎で脳炎に移行しなかった症例中、NHAE群と年齢を可能な範囲でマッチさせた78例 (感染対照群) の3群について、髄液一般検査値を比較した。

【方法】非傍腫瘍性NHAE症例の先行症状期に採取した髄液、疾病対照の原因疾患検索目的で採取した髄液、感染対照の無菌性髄膜炎診断目的で採取された髄液の一般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NHAE患者および疾病対照患者を対象とした。感染対照は、診断のためのデータをこの研究に使用することを、後日、口頭で了承を得た。

C. 研究結果

症例の特徴：NHAE群の17例 (男7、女10例) の発病年齢 (平均 \pm SD) は 27.8 ± 14.9 歳で、4-62歳に分布、脳炎症状出現前 -3.6 ± 2.4 (-9 ~ -1) 日の髄液データを用いた。疾病対照群86例 (男43、女43例) の検査時年齢 (平均 \pm SD) は 10.2 ± 7.3 歳で、4-48歳に分布した。感染対照群78例 (男51、女27例)

の発病年齢（平均±SD）は7.8±3.1歳で、4-15歳に分布した。

NHALE群の髄液細胞数（平均±SD）（NHAE、320.8±372.8 counts/mm³）は疾病対照群（controls, 320.8±372.8 counts/mm³）に比べて有意に多く（ $p<0.0001$ ）、20-30歳で発病する症例で特に高値で、脳炎発病に向けて低下する傾向を示した（ $p=0.03$ ）（図3）。

NHALE群の髄液蛋白濃度（120.6±97.4mg/dl）は、感染対照群（aseptic meningitis, 40.7±21.5mg/dl）、疾病対照群（20.9±8.7mg/dl）に比べて有意に高値であった（ $p<0.0001$ ）。

NHALE群の髄液糖濃度（56.9±21.0mg/dl）は、感染対照群（59.5±10.3mg/dl）、疾病対照群（61.1±6.8mg/dl）に比べて有意に低値であった（ $p=0.0006$ 、 $p=0.0230$ ）。髄液糖は発病年齢が高いほど高値をとる傾向を示した（ $p=0.0168$ ）。

NHALE群の髄液IgG濃度（7.6±2.6mg/dl）は、疾病対照群（1.8±1.3mg/dl）に比べて有意に高値であった（ $p<0.0001$ ）（図4）。

NHALE群の髄液albumin濃度（51.0±34.3mg/dl）は、疾病対照群（13.5±6.8mg/dl）に比べて有意に高値であった（ $p<0.0001$ ）。

D. 考察

2012年度の我々の研究では、NHALEの脳炎症状出現前に髄液検査された18例中18例（全例）で無菌性髄膜炎の診断がされていて、多くのNHALE症例が無菌性髄膜炎を経て脳炎を発病していると考えている。2014年度、非傍腫瘍性NHALE217例の中で先行症状期の髄液データがある17例について検討すると、髄液細胞数が非炎症性の疾病対照群に比べて有意に多く、脳炎発病に向けて低下した。このことは、NHALE先行症状期に無菌性髄膜炎があり、CNSでリンパ球が細胞死を起こし、リンパ球に発現するNMDA型GluRの破砕-抗原提示が起こり、CNS内でNMDA型GluR抗体産生にブースターがかかるために、NHALE発症につながる可能性が推定される。CNSでリンパ球

が細胞死を起こし、NMDA型GluR抗体産生にブースターがかかることで髄液IgG濃度が増加しているものと推測している。2013年度研究で末梢血のリンパ球や血小板が先行症状期に減少することも分かっており、末梢においてもNMDA型GluRの破砕-抗原提示が起こり、NMDA型GluR抗体産生にブースターがかかるものと思われる。NHALEの発病予防のためには、末梢およびCNSでリンパ球の細胞死を導く要因を検討する必要がある。

NHALE群の髄液albumin濃度が高いのは、血液脳関門の破綻によるものと推測している。2013年度研究で、末梢血albumin濃度は、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、albumin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。NHALE発病予防には血液脳関門の保護も重要である。

E. 結論

不明熱症例では積極的に髄液検査を行い、髄液データの特徴をもとに、NHALE早期診断発症予測を試みる必要がある。

NHALEでは、末梢血、CNS中でリンパ球の細胞死が起こり、リンパ球等に発現するNMDA型GluRの断片化-抗原化-抗体産生が起こっているものと推測した。このリンパ球細胞死の過程をさらに検討し、脳炎への進展予防を可能にしたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Yoshiaki Yamamoto, Yukitoshi Takahashi, et al., Interaction between sulthiame and clobazam: Sulthiame inhibits the metabolism of clobazam, possibly via an action on CYP2C19, *Epilepsy & Behavior*, 2014; 34: 124-126.
2. Armangue T, Takahashi Y, et al., A novel treatment-responsive encephalitis with frequent opsoclonus and teratoma. *Ann Neurol*. 2014; 75(3): 435-41. doi: 10.1002/ana.23917.
3. Kimura N, Takahashi Y. et al., Brain perfusion SPECT in limbic encephalitis associated with autoantibody against

- the glutamate receptor epsilon 2. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014; 118: 44-8. doi: 10.1016/j.clineuro.2013.12.006. Epub 2013 Dec 27.
4. Yamaguchi Y, Takahashi Y, et al., Multifocal Encephalopathy and Autoimmune-mediated Limbic Encephalitis Following Tocilizumab Therapy. *Intern Med.* 2014; 53(8): 879-882.
 5. Mayumi Ueta, Yukitoshi Takahashi, et al., Independent strong association of HLA-A*02:06 and HLA-B*44:03 with cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome with severe mucosal involvement, *Scientific Reports*, 2014 Apr 30;4: 4862. doi: 10.1038/srep04862.
 6. Koji Fujita, Yukitoshi Takahashi, et al., Neuronal Antibodies in Creutzfeldt-Jakob Disease, *JAMA Neurology*, 2014; 71(4): 514. doi:10.1001/jamaneurol.2014.27.
 7. 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*, 2014; 36: 406-409.
 8. Wen-Hung Chung, Yukitoshi Takahashi, et al., Genetic Variants Associated With Phenytoin-Related Severe Cutaneous Adverse Reactions, *JAMA.* 2014; 312(5): 525-534. doi:10.1001/jama.2014.7859.
 9. Rumiko Takayama, TYukitoshi Takahashi, et al., Long-term course of Dravet syndrome: a study from an epilepsy center in Japan, *Epilepsia*, 2014; 55 (6): 942-943.
 10. Kengo Moriyama, Yukitoshi Takahashi, et al., Another case of respiratory syncytial virus-related limbic encephalitis, *Neuroradiology* 2014; 56 (5): 435-436. DOI 10.1007/s00234-014-1350-2.
 11. Kazuyuki Inoue, Yukitoshi Takahashi, et al., 4217C>A polymorphism in carbamoyl-phosphate synthase 1 gene may not associate with hyperammonemia development during valproic acid-based therapy, *Epilepsy Research*, 2014; 108(6): 1046-1051.
 12. Sakakibara E, Takahashi Y, et al., Chronic periodic lateralised epileptic discharges and anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies. *Epileptic Disord. Epileptic Disord.* 2014; 16(2): 218-222. doi: 10.1684/epd.2014.0655
 13. Yoshiaki Yamamoto, Yukitoshi Takahashi, et al., Impact of cytochrome P450 inducers with or without inhibitors on the serum clobazam level in patients with antiepileptic polypharmacy, *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2014; 70 (10): 1203-1210.
 14. Takeshi Kondo, Yukitoshi Takahashi, et al., Limbic encephalitis-associated relapsing polychondritis responded to infliximab and maintained its condition without recurrence after discontinuation -a case report and review of the literature, *Nagoya journal*, 2014; 76(3-4): 361-368.
 15. Nobusuke Kimura, Yukitoshi Takahashi, et al., Developmental outcome after surgery in focal cortical dysplasia patients with early-onset epilepsy, *Epilepsy Research*, 2014; 108(10): 1845-1852.
 16. Hayata Y, Takahashi Y. et al., Anti-glutamate epsilon 2 receptor antibody positive and anti-NMDA receptor antibody negative lobar encephalitis presenting as global aphasia and swallowing apraxia. *Case Rep Neurol*, 2014; 6: 291-296.
 17. Kazushi Miya, Yukitoshi Takahashi, Hisashi Mori, Anti-NMDAR autoimmune encephalitis, *Brain & Development*, 2014; 36(8): 645-652.
 18. Hiroyuki Fujita, Y. Takahashi, et al., The serum level of HMGB1 (high mobility group box 1 protein) is preferentially high in drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, *British Journal of Dermatology*, 2014 Dec;171(6):1585-1588. doi: 10.1111/bjd.13162. Epub 2014 Oct 27.
 19. 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, 2013 Sep 23. doi:pii: S0033-3182(13)00136-9. 10.1016/j.psym..
 20. Yoshiaki Yamamoto, Yukitoshi Takahashi, et al., Individualized phenytoin therapy for pediatric Japanese epilepsy patients based on CYP2C9 and CYP2C19 genotypes, *Therapeutic Drug Monitoring*, in press.
 21. Takahiro Furukawa, Yukitoshi Takahashi, et al., Increased proinflammatory cytokines in sera of patients with multifocal motor neuropathy, *J Neurol Sci.* 2014 Aug 4. pii: S0022-510X(14)00505-X. doi: 10.1016/j.jns.2014.07.059.
 22. Hiroshi Sakuma, Yukitoshi Takahashi, et al., Intrathecal overproduction of pro-inflammatory cytokines and chemokines in febrile infection related

- refractory status epilepticus, Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, in press.
23. Yoshiaki Yamamoto, Yukitoshi Takahashi, et al., Influence of uridine diphosphate glucuronosyltransferase inducers and inhibitors on the plasma lamotrigine concentration in pediatric patients with refractory epilepsy, Drug Metabolism and Pharmacokinetics, in press.
 24. Masaki Yoshimura, Yukitoshi Takahashi, et al., An analysis of epileptic negative myoclonus by magnetoencephalography, Epilepsy Research, in press.
 25. Norimichi Higurashi, Yukitoshi Takahashi, et al., Immediate suppression of seizure clusters by corticosteroids in PCDH19 female epilepsy, Seizure, in press.
 26. Matsumoto R, Takahashi Y, et al., Possible induction of multiple seizure foci due to parietal tumour and anti-NMDAR antibody. Epileptic Disord. 2015 Feb 3, in press.
 27. Yoshiki Kawamura, Yukitoshi Takahashi, et al., Pathogenic role of human herpesvirus 6B infection in mesial temporal lobe epilepsy, Journal of infectious disease, in press.
 28. 高橋幸利、束本和紀、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、印刷中。
 29. 高橋幸利、渡辺陽和、2脳炎-1総論、編集：兼本浩祐、他、「臨床てんかん学」、医学書院、p、印刷中。
 30. 高橋幸利、大星大観、2脳炎-2免疫介在性脳炎（小児）、編集：兼本浩祐、他、「臨床てんかん学」、医学書院、p、印刷中。
 31. 高橋幸利、西田拓司、山口解冬、自己免疫性脳炎、編集：辻省次、吉良潤一、アクチユアル脳・神経疾患の臨床、免疫性神経疾患 病態と治療のすべて、中山書店、印刷中。
 32. 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。
 33. 高橋幸利、他、てんかんー基礎・臨床研究の最新知識- -10. 抗てんかん薬の副作用、日本臨床、2014；72：908-919。
 34. 神里尚美、高橋幸利、他、両手指の麻痺性拘縮を呈した抗 NMDA 型グルタミン酸受容体抗体陽性脳炎の一例、沖縄県立南部医療センター・こども医療センター雑誌、2014；7：13-17。
 35. 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、54：543-549、2014。
 36. 高橋幸利、他、抗てんかん薬の薬物動態・薬剤相互作用、小児内科、2014；46：1238-1241。
 37. 横山桃子、高橋幸利、他、水痘に続発して起こった非ヘルペス性辺縁系脳炎の4歳女児例、小児科臨床、2014；67(9)：1481-1486。
 38. 高橋幸利、他、免疫介在性神経疾患、小児感染免疫、2014；26：403-414。
 39. 関谷芳明、高橋幸利、他、甲状腺クリーゼに抗 NMDA 受容体脳炎を併発した1例、日本集中治療医学会雑誌、2014；21：659-660。
 40. 許全利、高橋幸利、他、高齢男性に発症した抗 NMDA 受容体脳炎の症例、老年精神医学雑誌、2014；25(10)：1153-1159。
 41. 真野ちひろ、高橋幸利、他、subclinical seizure が観察された非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の1症例、小児科臨床、2014；67：2153-2158。
 42. 長濱明日香、高橋幸利、他、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の症状を呈した橋本脳症の1小児例、小児科臨床 2014；67(11)：2145-2151。
 43. 高橋幸利、他、小児の慢性進行性持続性部分てんかん・非進行性持続性部分てんかん：Rasmussen 症候群を主体に、別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ、2014；31：41-46。
 44. 高橋幸利、他、神経疾患と NMDA 型グルタミン酸受容体抗体、日本小児科学会誌、2014；118(12)：1695-1707。
 45. 高橋幸利、他、新しい抗てんかん薬の適応と使い方、小児科診療、2015；78：207-214。
 46. 朱膳寺圭子、高橋幸利、他、前頭葉に病変が及んだ非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の1例、東京女子医科大学雑誌、2014；84(s1)：197-203。
 47. 保坂孝史、高橋幸利、他、先行感染後に opsoclonus-myoclonus syndrome を認め、髄液中の抗 GluR 2 抗体と GluR 2 抗体が陽性であった1例、運動障害、2014；24(1)：1-6。
 48. 出口健太郎、高橋幸利、他、卵巣奇形腫摘出術後に痙攣重積状態をきたした抗 NMDA 受容体脳炎の1例、ICU と CCU、2014；38(9)：648-651。
 49. 宮城哲哉、高橋幸利、他、失語発作を主症状とする成人型ラスマッセン症候群の一例、てんかん研究、2015；32：556-563。
 50. 西口 亮、高橋幸利、他、両側耳介軟骨炎に抗グルタミン酸受容体 (GluR 2) 抗体陽性の非ヘルペス性急性辺縁系脳炎を合併した1例、臨床神経学、印刷中。
 51. 高橋幸利、他、自己免疫性脳炎、Medical Practice、印刷中。
 52. 上野弘恵、高橋幸利、他、めまいで発症し亜急性に四肢の筋力低下・歩行障害が進行した橋本脳症の1男児例、脳と発達、印刷中。
 53. 高橋幸利、他、増刊号：免疫性神経疾患-基礎・臨床研究の最新知見- Rasmussen 症候群（脳炎）、日本臨床、印刷中。

2. 学会発表
1. 高橋幸利、難治てんかんの病態・治療 - 脳炎後てんかんとスパズム-、Shizuoka-Kumamoto collaboration meeting of epilepsy towards better community healthcare 第1回勉強会、2014年4月25日、熊本.
2. 高橋幸利、他、シンポジウム3 脳炎後てんかんの病態・治療を探る、免疫病態、第56回日本小児神経学会、2014年5月29-31日、浜松.
3. 高橋幸利、薬事委員会主催セミナー、Rasmussen 症候群に対するタクロリムスの有効性、第56回日本小児神経学会、2014年5月29-31日、浜松.
4. Yuki toshi Takahashi, Pre-congress symposium: Update of Rasmussen syndrome: Immunopathogenesis, The 48th Congress of the Japan Epilepsy Society, Oct 1st-3rd 2014, Tokyo.
5. 高橋幸利、他、シンポジウム5 VGKC 複合体等に関連する免疫介在性亜急性脳炎とてんかん: VGKC 複合体抗体陽性例の NMDA 型 GluR 抗体の意義、第48回日本てんかん学会学術集会、2014年10月2-3日、東京.
6. 高橋幸利、NMDA 型 GluR 抗体の機能解明 in vitro & in vivo、第44回日本臨床神経生理学会学術大会 教育講演、2014年11月19-21日、福岡.
7. 高橋幸利、他、HPV ワクチン後に中枢神経症状が出現した症例のステロイドパルス治療、ワークショップ「Human Papillomavirus (HPV) ワクチン関連神経免疫異常症候群(HANS: ハンス症候群)」、第29回日本臨床リウマチ学会、2014年11月30日、福岡.
8. 高橋幸利、脳炎と脳炎後てんかんの病態・治療、第9回日本てんかん学会中国・四国地方会、2015年2月7日、徳島.
9. 高橋幸利、NMDA 型 GluR 免疫と疾患、第49回慶應ニューロサイエンス研究会、2015年2月21日、東京.
10. 小池大輔、高橋幸利、他、早期の治療介入により良好な経過をたどったインフルエンザワクチン後非ヘルペス性辺縁系脳炎の1例、第93回山陰小児科学会、2014年4月6日.
11. 村田強志、高橋幸利、他、特異な橋病変を呈した自己免疫関連性脳炎の一例、日本内科学会総会、2014年4月11-13日、名古屋.
12. 高橋幸利、他、NMDAR 抗体陽性非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の早期診断: 先行症状期血液検査値の検討、第117回日本小児科学会学術集会、2014年4月11-13日、名古屋.
13. 藤田貴子、高橋幸利、他、当院における突発性発疹症の神経合併症、第117回日本小児科学会学術集会、2014年4月11-13日、名古屋.
14. 河村吉紀、高橋幸利、他、内側側頭葉硬化症発症におけるヒトヘルペスウイルス 6B の役割、第117回日本小児科学会学術集会、2014年4月11-13日、名古屋.
15. 大久保真理子、高橋幸利、他、両側性の Epilepticus Partialis Continua を呈した1例、第64回多摩小児神経懇話会、2014年4月19日、八王子.
16. 山田舞乃、高橋幸利、他、当院での自己免疫性脳炎の経過 抗 NMDA 受容体脳炎は再発に注意が必要である、第55回日本神経学会学術大会、2014年5月22-24日、福岡.
17. 上野弘恵、高橋幸利、他、橋本脳症の1男児例-小児における橋本脳症の臨床像の検討-、第56回日本小児神経学会、2014年5月29-31日、浜松.
18. 鳥巢浩幸、高橋幸利、他、小児多発性硬化症における治療抵抗性の検討、第56回日本小児神経学会、2014年5月29-31日、浜松.
19. 中野祐子、高橋幸利、大脳皮質に局限した病変を示した自己免疫性辺縁系脳炎の1例、第56回日本小児神経学会、2014年5月29-31日、浜松.
20. 西倉紀子、高橋幸利、他、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎7例の臨床的検討、第56回日本小児神経学会、2014年5月29-31日、浜松.
21. 森山剣光、高橋幸利、他、RS ウイルス感染関連 NMDA 受容体抗体陽性辺縁系脳炎の1例、第56回日本小児神経学会、2014年5月29-31日、浜松.
22. 渡辺陽和、高橋幸利、他、Rasmussen 症候群のステロイドパルス療法の検討、第56回日本小児神経学会、2014年5月29-31日、浜松.
23. 佐久間啓、高橋幸利、他、難治頻回部分発作重積型急性脳炎の髄液中におけるインターフェロン誘導性ケモカインの増加、第56回日本小児神経学会、2014年5月29-31日、浜松.
24. 平澤絢香、高橋幸利、他、WISC- で処理速度低下を示した軽症抗 NMDA 受容体脳炎の一例、第56回日本小児神経学会、2014年5月29-31日、浜松.
25. 山口解冬、高橋幸利、他、シンポジウム3 脳炎後てんかんの病態・治療を探る、脳炎脳症後てんかんの慢性期におけるステロイドパルス治療の経験、第56回日本小児神経学会、2014年5月29-5月31日、浜松.
26. 谷口祐子、高橋幸利、他、限局性の大脳皮質病変を示した自己免疫性辺縁系脳炎の1例、第56回日本小児神経学会、2014年5月29-5月31日、浜松.
27. 藤井裕士、小林良行、石川暢恒、高橋幸利、グルタミン酸受容体 (GluR) 抗体が陽性であった Late onset Lennox-Gastaut 症候群の14歳女児例、第56回日本小児神経学会、2014年5月29-5月31日、浜松.
28. 庄司圭祐、今高橋幸利、他、関節リウマチの免疫療法中に発症した抗グルタミン酸受容体抗体陽性の互急性白質脳症の一例、第204回日本内科学会近畿地方会、2014年6月14日、大阪.

29. 杉本精一郎、高橋幸利、他、うつ症状を呈した辺縁系脳炎の一症例、第206回日本神経学会九州地方会、2014年6月28日、宮崎。
30. 小野田 統、高橋幸利、他、単純ヘルペス脳炎に続発した抗 NMDA 受容体脳炎の1例、第139回日本神経学会東海北陸地方会、平成26年7月5日、名古屋。
31. 元木崇裕、高橋幸利、他、免疫グロブリン治療が奏功した抗グルタミン酸受容体抗体陽性のてんかん性脳症の1例、第8回日本てんかん学会関東・甲信越地方会、2014年7月11日。
32. 浅田昌照、高橋幸利、他、抗 NMDA 受容体脳炎による意識障害を呈し診断に難渋した一例、近畿精神医学会、2014年7月26日。
33. 高橋幸利、他、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の病態解明：NMDAR 型 GluR 抗体の passive transfer 研究、第19回日本神経感染症学会総会・第26回日本神経免疫学会、2014年9月4-6日、金沢。
34. 高橋幸利、他、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の病態解明：正常対照の GluR 抗体と年齢、第19回日本神経感染症学会総会・第26回日本神経免疫学会、2014年9月4-6日、金沢。
35. 高橋幸利、他、HPV ワクチン後に中枢神経症状が出現した症例の検討：髄液の自己免疫学的検討、第19回日本神経感染症学会総会・第26回日本神経免疫学会、2014年9月4-6日、金沢。
36. 武久康、高橋幸利、他、NMDA 受容体脳炎の治療とその効果に対する検討、第19回日本神経感染症学会総会・第26回日本神経免疫学会、2014年9月4-6日、金沢。
37. 河村吉紀、高橋幸利、他、内側側頭葉硬化症発症におけるヒトヘルペスウイルス 6B の役割、第19回日本神経感染症学会総会、2014年9月4-6日、金沢。
38. 先浜大、高橋幸利、他、伝染性単核球症に続発した自己免疫介在性脳炎の1例、日本内科学会 第205回近畿地方会、2014年9月20日、大阪。
39. Yoshiki Kawamura, Yukitoshi Takahashi, 他、Pathogenic role of human herpes virus 6B in mesial temporal sclerosis, 第48回日本てんかん学会、2014年10月2-3日、東京。
40. 福岡正隆、高橋幸利、他、左右大脳半球に再発性病変を呈し Rasmussen 脳炎が疑われた1例、第48回日本てんかん学会学術集会、2014年10月2-3日、東京。
41. Kazumi Matsuda, Yukitoshi Takahashi, 他、Pre-congress symposium: Update of Rasmussen syndrome : Update of Rasmussen syndrome : Neuroimaging and histopathology of Rasmussen syndrome, The 48th Congress of the Japan Epilepsy Society, Oct 1st-3rd 2014, Tokyo.
42. 宇田川紀子、高橋幸利、他、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎後に難治てんかんを残した1男児例、第48回日本てんかん学会学術集会、2014年10月2-3日、東京。
43. 阿部圭市、高橋幸利、他、発作型、焦点、画像上の変化を認めた慢性肉芽腫性脳炎による難治性てんかんに対し側頭葉切除を行った一例、第48回日本てんかん学会学術集会、2014年10月2-3日、東京。
44. 東本和紀、高橋幸利、他、髄液中リンパ球表面マーカーの検討：疾病対照の年齢経過、第48回日本てんかん学会学術集会、2014年10月2-3日、東京。
45. 山本達也、高橋幸利、他、リツキシマブによる治療を行ったオブソクローヌス・ミオクローヌス症候群の1例、第20回日本小児神経学会東北地方会、2014年10月18日、盛岡。
46. 池田光憲、高橋幸利、他、当センターで経験した非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHAE) 9例の臨床的検討、日本救急医学会総会、2014年10月28日。
47. 村上丈伸、高橋幸利、他、特異な橋病変を呈した抗 NMDA 受容体抗体陽性脳炎の一例、臨床神経生理学、2014年11月19-21日、福岡。
48. 武久康、高橋幸利、他、NMDA 受容体脳炎における脳血量 SPECT、第26回日本脳循環代謝学会、2014年11月21-22日、岡山。
49. 布施ひと美、高橋幸利、他、抗てんかん薬により認知機能が改善した抗 NMDA 受容体抗体陽性の側頭葉てんかん、第27回日本総合病院精神医学会、2014年11月28日、つくば。
50. 眞山英徳、高橋幸利、NMDA 型 GluR 抗体が検出された髄膜脳炎発症の混合性結合組織病の1例、神経学会関東地方会、2014年11月29日、東京。
51. 井上沙織、高橋幸利、他、抗 NR2 抗体陽性辺縁系脳炎に対するシクロフォスファミド大量静注療法が有効であったがグループ腎炎が再燃した小児期発症 SLE の一例、日本リウマチ学会関東支部学術集会、2014年12月14日、横浜。
52. 伊藤弘道、高橋幸利、他、VNS により発作頻度、認知行動面に改善が認められた AERRPS の1例、第9回日本てんかん学会中国・四国地方会、2015年2月7日、徳島。
53. 関口由利子、高橋幸利、他、抗 NMDA 型グルタミン酸受容体抗体陽性であった、非ヘルペス性急性脳炎の1女児例、第32回日本小児科学会神奈川県地方会、2015年2月21日、横浜。
54. 永迫友規、高橋幸利、他、口唇のけいれんで始まり、失調性構音障害、失読失書・失名辞を呈した抗グルタミン酸受容体抗体陽性脳炎、第212回神経学会地方会、2015年3月14日、東京。
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

- 2014年8月29日、NMDA型グルタミン酸受容体抗体による不安モデルマウスの開発、発明者：高橋幸利 特願 2014-174749、出願：財団法人ヒューマンサイエンス振興財団。
- 2014年10月30日、プライマーセット及び免疫介在性てんかんの診断方法、発明者：高橋

幸利 特願 2014-221632、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

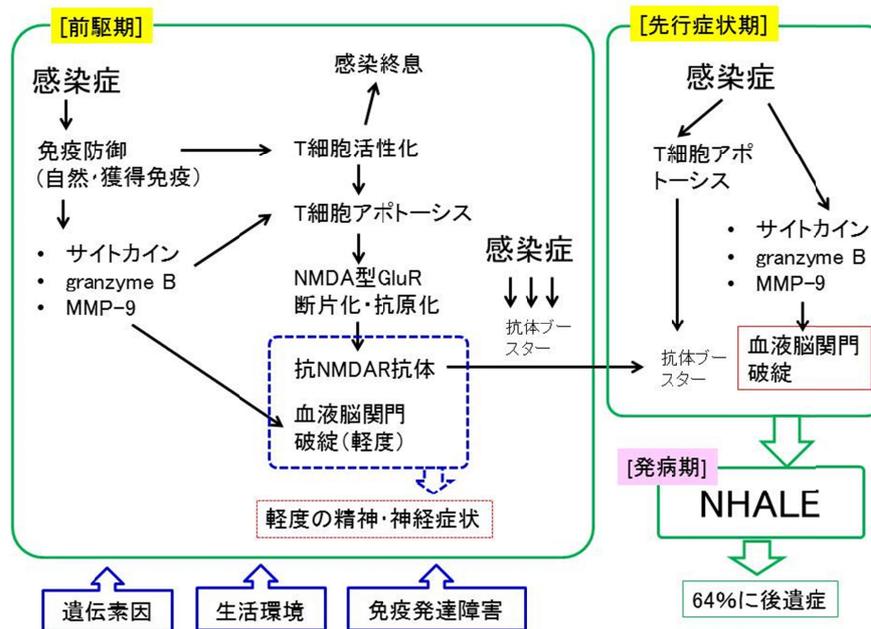


図1. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHAE) の発病までの病態仮説.

①明らかな意識障害出現前の急性期初期に

辺縁系症状

(1-4のいずれかひとつ)



1. 精神症状等
2. 記憶障害
3. 見当識障害
4. 感情障害

行動異常、思考減裂、興奮状態、幻聴、幻臭、精神運動興奮状態、統合失調症状、せん妄、性欲亢進、など

②急性に意識障害を含む脳炎症状が出現・経過: 除外5例



③ウイルス感染の否定: 除外1例

1. 髄液PCRによるウイルスDNA検出(-)
2. 髄液抗体の有意な変動(-)
3. 髄腔内抗体産生所見(-)

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHALE)

- ・ 血清/髄液抗体比 > 20 または
- ・ 抗体価指数 = 髄液抗体/血清抗体 ÷ 髄液アルブミン/血清アルブミン < 2

髄液NMDA型GluR (GluN2B-NT2)抗体 (ELISA)陽性: 217例

先行症状期の髄液データがある

→ 17例 (NHALE)

・ 疾病対照 (てんかん等) 131例 → 年齢一致疾病対照 → 86例 (疾病対照)

・ 無菌性髄膜炎 131例 → 年齢一致感染対照 → 78例 (感染対照)

図2. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎、疾病対照、感染対照の症例組み込み.

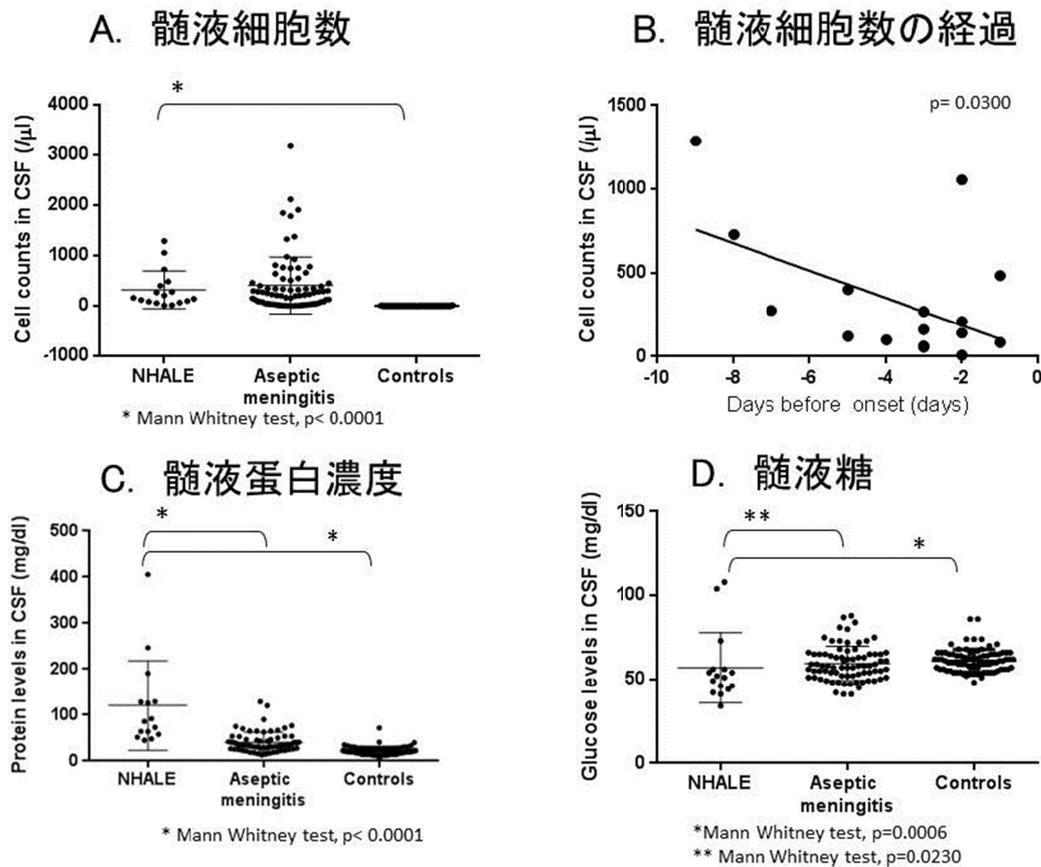


図3. 先行症状期の髄液細胞数、蛋白濃度、糖濃度.

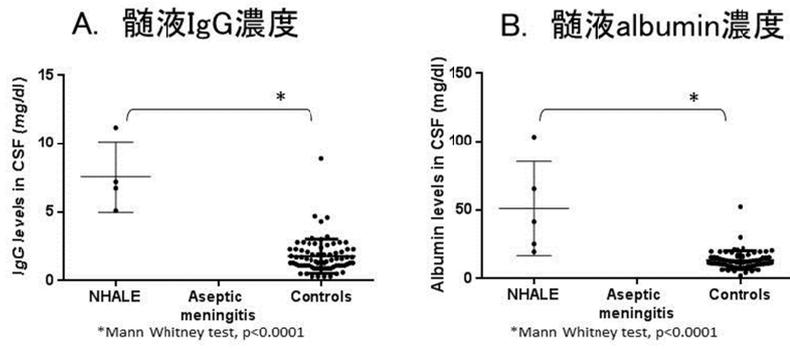


図4. 先行症状期の髄液IgG濃度、albumin濃度.