

を検出した。

髄液中抗LMNA抗体は、45歳女性NHLE患者において急性期の髄液中で陽性となり、その慢性期の髄液では検出されなかったことから、同患者の病態と何らかの関連性がある可能性が示唆された。しかし疾患特異性は見出せなかった。抗LMNA抗体の特異性の確立には今後もさらに多数のNHLEを含む神経疾患患者の髄液を用いた検討が必要と考えられた。

一方、PDXKはビタミンB6からGlutamic acid

decarboxylase (GAD)の活性に関与する Pyridoxal 5'-phosphate (PLP)への変換を触媒することによりGABAの生成に関与することが知られている (Choi et al. 1999)。今回抗PDXK抗体が陽性となった3例のNHLE患者がいずれも痙攣重積を呈したことから、抗PDXK抗体がNHLEの病態、とりわけ痙攣重積と関与している可能性も推測された (犬塚)。

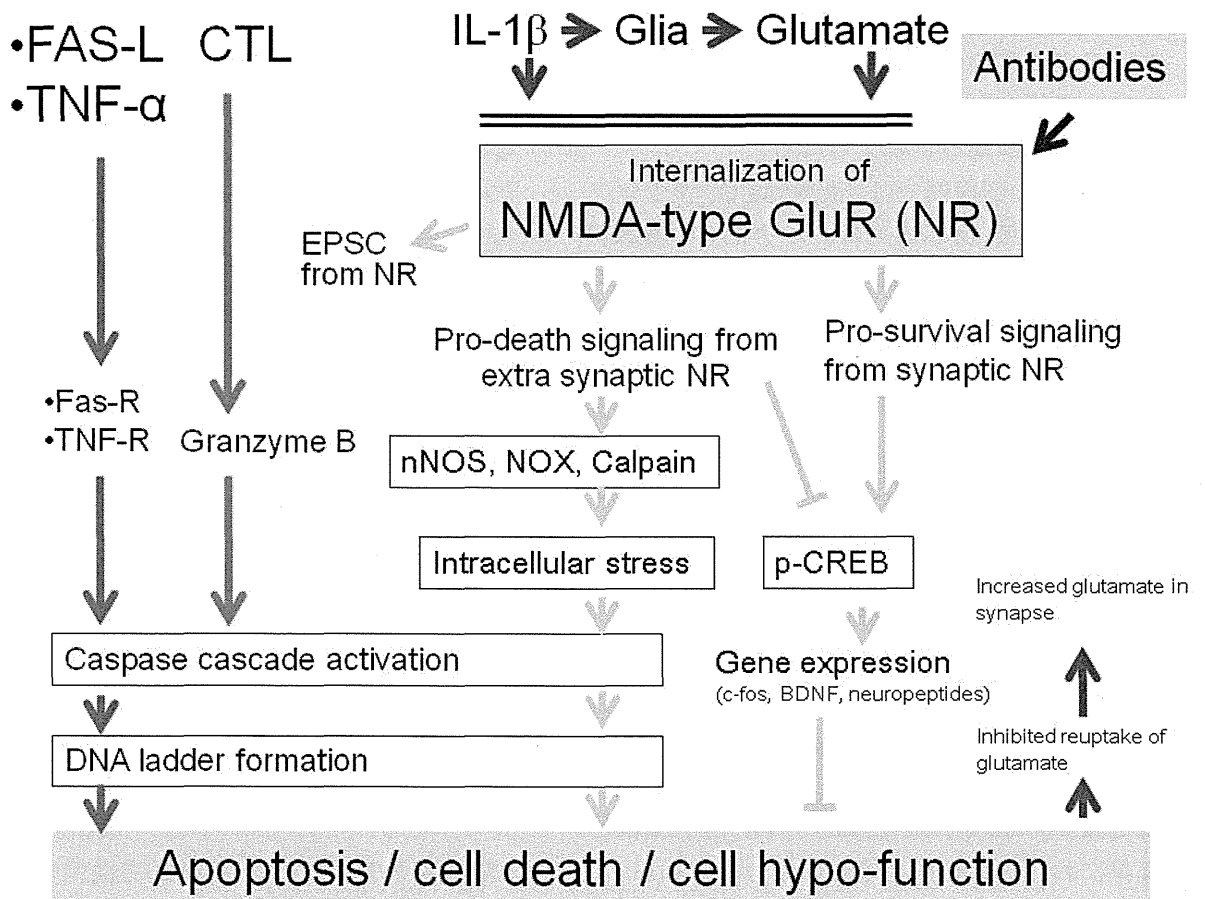


図13. NMDA型GluR複合体の内在化とアポトーシス.

## E. 結論

鳥取県内の基幹病院神経内科を中心に前向き疫学調査を2007年1月から2010年8月に行った。非傍腫瘍性MHALE症例を主体とする成人傍感染性脳炎・脳症例の発病年齢は平均27.8歳（16～34歳）で、罹患率は2.2/100万人年であった。一方、成人単純ヘルペス性辺縁系脳炎例の発病年齢は平均61.3歳（23～86歳）でその罹患率は3.2/100万人年であった。

NHALEの発病時にみられることが多い精神症状は、統合失調症などの内因性精神疾患で見られる精神症状との鑑別は非常に難しく、発作（seizure）症状もてんかんに似る場合があり、前駆症状の有無、意識障害の進行、てんかん発作や不随意運動などの神経症状の有無などから総合的に鑑別する必要がある。

NHALEのMRI拡散強調画像病変の特徴としては、①両側あるいは片側の内側側頭葉に淡いADCの低下を示すDWI高信号病変で、②14例中2例（14.3%）に出現し、頻度は比較的lowく、NHALEの診断に必須条件ではないと思われ、③0～1病日と早期に出現することが上げられた。拡散強調画像の高信号域は脳血流増加を示し、痙攣による変化と推定される。

成人期発症の非傍腫瘍性NHALE 86例を対象として後遺症を検討すると、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%の症例に見られるのに対し、記憶障害は63.2%に見られ、他の障害に比べて記憶障害の頻度が高いことが分かっている。Dalmauらが報告したNMDAR脳炎は比較的軽微な経過が均質であり予後も良いとされるが、卵巣奇形腫合併例は、非合併例に比べて重症で予後も不良な傾向がみられた。非傍腫瘍性NHALEと卵巣奇形腫合併群での発病後3ヵ月での後遺症頻度の比較では、NHALE群で記憶障害の頻度が高く、卵巣奇形腫合併群においてはADL・知的障害・記憶障害など全般的に障害されていた。神経細胞を構成する主要な細胞骨格蛋白であるneurofilament（NF）の血清pNF-H値が上昇しない症例がNHALEの約6割にあったことは、NHALEでは神経細胞の脱落を認めない予後良好例が稀ではないことと合致する。

非傍腫瘍性MHALE症例では、髄液でのリアルタ

イムPCR法による検索ではウィルスが同定される症例は極めてまれで、GluRに対する抗体が高頻度に認められる。イムブロット法による髄液中抗GluR $\epsilon$ 2抗体の陽性率は約30%と低いが、ELISAによるGluR $\epsilon$ 2のN末ドメインに対する抗体の陽性率は77.5%、ELISAによるGluR $\zeta$ 1のN末ドメインに対する抗体の陽性率は56.9%、ELISAによるGluR $\delta$ 2のN末ドメインに対する抗体の陽性率は70.8%、Dalmau法のcell-based assayの陽性率は75.0%であったことから（図8）、ELISAによるGluR $\epsilon$ 2のN末に対する抗体はDalmau法のcell-based assayとほぼ同等の感度を有すると思われる、診断に有用である。

非傍腫瘍性MHALE症例では、NMDA型GluRのGluR $\epsilon$ 2（NR2B）、GluR $\zeta$ 1（NR1）に対する抗体は病勢に反応して変動していたが、髄液抗GluR $\delta$ 2抗体は変動がとぼしく、病態とは関連が乏しいと考えられ、主にNMDA型GluR抗体が関与しているものと推定された。

非傍腫瘍性MHALE症例および卵巣奇形腫を伴う急性脳炎（AE-OT）症例では、血清および髄液中抗GluR $\epsilon$ 2抗体がGluR $\epsilon$ 2分子のN末・M3-4間・C末をエピトープとする抗体をほぼ等しく含んでおり、GluR $\epsilon$ 2分子の幅広い領域をエピトープとする抗GluR $\epsilon$ 2抗体が産生されていた。よって、感染ウィルスに対する抗体のGluRに対する交叉反応ではなく、ウィルス以外からのGluR抗原提示が存在するものと思われる。

NHALEならびにAE-OT患者血清中のNMDA型GluR自己抗体は温度依存性にNMDA型GluR（NR1+NR2B、NR1単独）を内在化（細胞内取り込み）させ、NMDA型GluR拮抗作用を示し、急性期の意識障害や行動異常等の精神症状に関連していると推定される。

抗GluR $\epsilon$ 2抗体陽性NHALE患者髄液による培養ラット胎児神経細胞の10DIVでのアポトーシスへの影響の検討では、髄液全体ではアポトーシスの増加が、髄液IgG分画ではアポトーシスの抑制がみられた。このことからNHALE患者髄液IgGはNMDA型GluRを内在化し、興奮毒性を抑制し、アポトーシスを防ぎ、脳を守る作用があるが、髄液中のIgG以外の成分はアポトーシスを促進し、興奮毒性などをもたらしている可能性が明

らかとなった。

マウス脳スライスを用いて、抗NMDA型GluR抗体陽性髄液の海馬ニューロンの長期増強誘導(LTP)への影響を検討し、NMDA型GluR特異的なシナプス伝達の阻害が生じることを明らかにした。今回見出されたNMDA型GluR抗体を含む患者髄液のLTPへの影響が、NMDA型GluR抗体関連脳炎での記憶力障害・意識障害・けいれんなどに関与していると考えられた。

病理学的には、NHALEの海馬にはマクローファージ/単球の増生に加えて海馬CA1の実質内にCD8陽性T細胞が比較的多くみられことが分かった。よって、非傍腫瘍性NHALEには自己免疫介在性脳症の病態を呈するものが多いと言える。

非傍腫瘍性NHALE急性期での血清MMP-9、MMP-9/TIMP-1比高値および血清TIMP-1低値は、血液脳関門機能の低下を示唆した。回復期でも血清MMP-9、MMP-9/TIMP-1比高値および血清TIMP-1低値であり、血液脳関門機能の低下は長期間持続することが示唆され、BBB破綻が脳炎発病4-5日後にピークを迎え、その後回復していく経過が明らかとなった。神経細胞損傷が強まれば、TIMP-1の産生が亢進し、BBB機能を保護しようとする反応が促進することが示唆された。脳

炎発病から5日以内のBBB保護が、予後を改善できる可能性があり、MMP-9などのBBB障害因子に対する対策、あるいはMMP-9産生メカニズムの解明に基づく新たな治療法の確立が望まれる。

これまでに分かった知見の一部は「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

(<http://www.shizuokamind.org/images/stories/pdf/06-1-2-15.pdf>) (参照2)に盛り込んだ。

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## 参照 2

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  
(H20-こころ-一般-021) (2008-2010)

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  
(H24-神経・筋-一般-002) (2012-

# 「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 -20130317-

### 1. はじめに

我々の急性脳炎とグルタミン酸受容体自己免疫病態に関する研究班 (H17-こころ-一般-017) (H20-こころ-一般-021) (H24-神経・筋-一般-002) (以下、当研究班) では、急性に脳炎症状を呈する急性脳炎・脳症を病態から分類すると、①ウイルス直接侵襲 (1 次性) 脳炎、②傍感染性脳炎・脳症、③傍腫瘍性脳炎・脳症、④全身性膠原病合併脳炎・脳症、⑤その他・分類不能があると考えている。当研究班の調査によると、日本の成人の急性脳炎・脳症罹患率は、19.0/100 万人年 (年間 2114 例) と推計され、単純ヘルペス性 20.4%、傍感染性 24.8%、傍腫瘍性 8.2%、膠原病性 4.1%、ウイルス性 (単純ヘルペス以外) 2.0% で、その他・分類不能 40.8% であった。よって、成人では約 35% (②+③+④) が自己免疫介在脳炎・脳症の可能性を有する。

### 2. 目的

ウイルス直接侵襲による 1 次性脳炎 (①) 以外の症例の、正確な病態の解明、鑑別診断法の確立、病態に基づいた治療法の開発が、急性脳炎・脳症の予後向上のために不可欠である。

当研究班では、2006 年 8 月より多施設共同研究を開始し、傍感染性脳炎・脳症 (②)、傍腫瘍性脳炎・脳症 (③)、全身性膠原病合併脳炎・脳症 (④)、その他・分類不能 (⑤) に分類した脳炎の病態の中で、自己免疫関連因子 (自己抗体・サイトカイン・T 細胞など)・血液脳関門 (BBB) 機能関連因子・血管透過性関連因子などが何らかの役割を担っているのではないかと推測し、検討している。

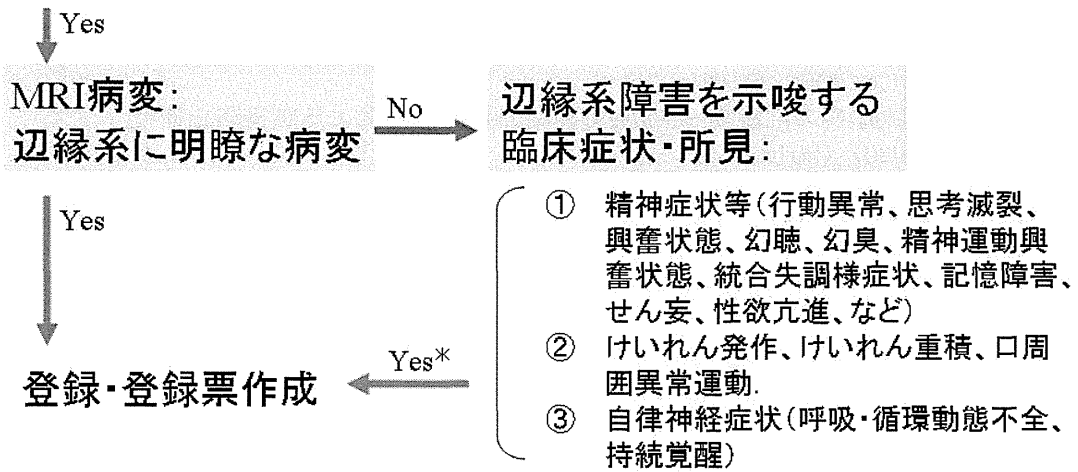
この診断スキームでは、自己免疫介在性脳炎・脳症の正確な診断法、より良い治療法を早期に確立するために、現時点で必要かつ可能と思われる検査およびその所見についてまとめた。

### 3. 急性辺縁系脳炎症例等の登録基準概要

登録の対象は原則として 16 歳以上の内科領域患者とする。班員、研究協力者、およびその関連施設の症例を、以下に示す基準で登録する (亜急性の症例を含む)。

病態分類の、①ウイルス直接侵襲 (1 次性) 脳炎、②傍感染性脳炎・脳症、③傍腫瘍性脳炎・脳症、④全身性膠原病合併脳炎・脳症、⑤その他・分類不能については、各診断登録基準を参考に分類する。(資料 1-4)

急性(亜急性)脳炎・脳症である。

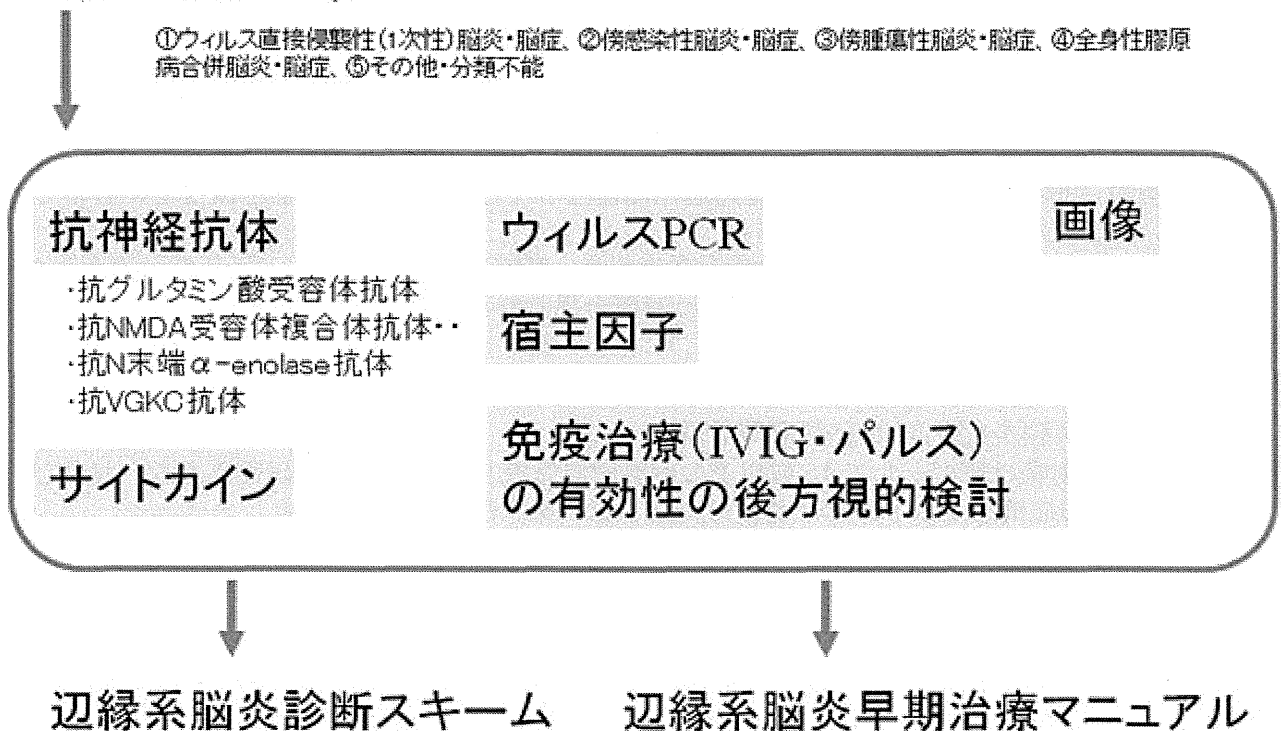


\* ①-③から総合的に辺縁系脳炎が疑われる

この基準に該当し、登録可能な症例では、亜群の診断を臨床的に行い、当研究班に連絡をする。連絡先は主任研究者(資料5)のメールアドレス(takahashi-ped@umin.ac.jp)とする。当研究班の多施設共同研究の説明同意書入手し、同意が得られた症例について、記載に従い必要な検体を臨床情報とともに送付する。

#### 4. 自己免疫関係の検査

### 亜群の診断登録



当研究班で可能な検査:

- 血清・髄液中の抗GluRε2抗体・抗GluRδ2抗体(保険適応)を全例で測定する。
- 抗NMDA型GluR複合体抗体(Dalmau抗体)は当研究班で必要と判断された症例で測定する。抗VGKC抗体(抗LGI1抗体、抗Caspr2抗体)、抗NAE抗体など種々の自己抗体については測定可能施設を紹介する。

- サイトカイン測定、宿主因子の検討、血液脳関門などに関する分子病態研究も、当研究班で必要と判断された症例で行う。

## 5. これまでの集積症例研究からの知見

### A) 急性脳炎・脳症の疫学(資料 6)

成人(16歳以上)の疫学調査の結果、わが国における1年間の罹患数は、急性脳炎・脳症は約2000例、傍感染性脳炎・脳症は約550例と推計された。

### B) 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症(NHALE)の発病初期の発作症状(seizure symptom)(資料 7)

小児の39.1%、成人の27.5%の初発神経症状が急性症候性発作(acute symptomatic seizure)である。また、脳炎であっても、かなりの症例がてんかんと同じ無熱発作(afebrile seizure)で発病することを忘れてはならない。発作症状は14例とも部分発作と推定され、解析できた13例のうち9例がけいれん性の症状を伴っており、けいれんの要素が多い。詳細は資料7を参照されたい。

### C) MRI 拡散強調画像による NHALE 診断(岩手医科大学佐々木真理先生監修)(資料 8)

NHALEのMRI 拡散強調画像(DWI)の特徴は、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。詳しくは資料8を参照されたい。

### D) NMDA 型 GluR 構造と抗 GluR $\epsilon$ 2(NR2B) 抗体(資料 9)

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症(NHALE)では、急性期にGluR $\epsilon$ 2(NR2B)分子のN末(細胞外ドメイン)をエピトープとする抗GluR $\epsilon$ 2抗体などが血清・髄液中で高率に検出される。血液脳関門の破綻などにより中枢神経系に至り、あるいは中枢神経系で産生されて、NMDA型GluRを内在化させ、辺縁系症状に寄与するが、回復期・慢性期になると血液脳関門の回復により髄液中から消失する病態メカニズムを考えている。詳しくは資料9を参照されたい。

### E) 卵巣奇形腫合併 NHALE と抗 NMDA 型 GluR 複合体抗体

2007年、卵巣奇形腫を伴う非ヘルペス性急性辺縁系脳炎(Nonherpetic acute limbic encephalitis with ovarian teratoma, NHALE-OT)症例12例の血清・髄液中に、HEK細胞に発現させた[NR1+NR2B(NR2A)]のNMDA型GluR複合体とは反応するが、NR1あるいはNR2B(NR2A)単独サブユニット分子とは反応しない抗体が存在することが、Dalmauらにより報告され、Antibodies to NR2B- and NR2A-containing heteromers of the NMDARと記載された。この抗NMDA受容体複合体抗体は、GluR $\zeta$ 1やGluR $\epsilon$ 1またはGluR $\epsilon$ 2の単独サブユニットとは反応せず、複合体の細胞外立体構造を認識している特殊なbispecific antibodyのような抗体と、当初は考えていたようである。2008年7月、我々はDalmauにより抗NMDA型GluR複合体抗体陽性と診断された5症例(NHALE-OT、3例;OTなし、1例;OT不明、1例)の髄液について抗GluR $\epsilon$ 2抗体を検討し、5例全例で検出でき、抗NMDA型GluR複合体抗体の一部はGluR $\epsilon$ 2をエピトープとしていることを報告した(Takahashi Y, Ann Neurol)。2008年Lancet Neurology12月号で、Dalmauらは抗NMDA型GluR複合体抗体陽性例100例を検討し、抗NMDA型GluR複合体抗体の多くがNR1(GluR $\zeta$ 1)の細胞外ドメイン(N末25-380)をエピトープとする抗体で、これらの抗体が中枢神経系で産生され、ニューロンのNMDA型GluRの細胞表面発現を可逆的に減じることを報告した。Dalmauらのこの考察に対して、Vincentらは中枢神経系優位にこの抗体が産生されているとは言えないのではないかとコメントしている。

2007年当初、抗NMDA型GluR複合体抗体は傍腫瘍性特に卵巣奇形腫に伴う自己抗体とされていたが、陽性例の40%は腫瘍が見つからない症例となっており、そのような症例

報告も増加している。また、脳炎以外でもてんかん、クロイツフェルト・ヤコブ病 (Creutzfeldt-Jakob disease: CJD) などで抗 NMDA 型 GluR 複合体抗体が見つかるようになってきている。

#### F) NHALE と髄液サイトカイン (資料 10)

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症 (NHALE) および単純ヘルペス脳炎 (HSE) の髄液サイトカインを比較すると、NHALE 群の IL-6、IL-10 および HSE 群の IL-6、IL-10、IFN $\gamma$ 、sTNFR1 値は非感染性非炎症性神経疾患 (コントロール群) に比して有意に高値だった。NHALE 群と HSE 群の比較では、IFN $\gamma$ 、sTNFR1 値が後者で有意に高値だった。NHALE はウイルス主体の病態でないことが示唆された。詳しくは資料 10 を参照されたい。

#### G) NHALE の血液脳関門病態 (資料 11)

NHALE 群の急性期血清 MMP-9 値および MMP-9/TIMP-1 比は正常対照群に比し、有意に高値だった。急性期血清 TIMP-1 値は正常対照群に比し、有意に低値だった。NHALE 群の回復期血清においても同様の傾向だった。NHALE 群の血清 MMP-9 値と MMP-9/TIMP-1 比は急性期に比し、回復期に回復したが、TIMP-1 値は有意な変化がなかった。血液脳関門機能の低下は末梢血中の免疫担当細胞の中枢神経系内への侵入を容易にし、中枢神経系内炎症を促進しやすい状態と考えられた。詳しくは資料 11 を参照されたい。

#### H) 神経病理 (資料 12)

NHALE 剖検脳では、肉眼的異常はみられない。

MRI 病変のない症例の剖検脳では、①ヘマトキシリン・エオジン (H-E) 染色では、海馬 CA1 領域を含め大脳皮質の神経細胞の変性・壊死像は目立たない。②海馬領域を中心に小血管周囲にリンパ球浸潤がみられた。③海馬領域、大脳皮質、基底核にはマクロファージが多数出現しているが、GFAP (glial fibrillary acidic protein) 陽性の星状細胞の増生はほとんどない。

MRI 病変のみられた症例の剖検脳では、①海馬 CA1 領域を中心に神経細胞の変性・壊死像、星状細胞の増生、小血管周囲の軽度のリンパ球浸潤がみられ、マクロファージの浸潤も著明であった。②その他の MRI 病変部位にも、星状細胞の増生、マクロファージの浸潤が多数みられた。詳しくは資料 12 を参照されたい。

#### I) 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症 (NHALE) の予後 (資料 13)

成人の非傍腫瘍性 NHALE の予後は比較的良好とされているが、約 30% の症例にてんかん発作、精神症状、知的障害、運動障害が残り、60% の症例に記憶障害が残る。詳しくは資料 13 を参照されたい。

#### J) 橋本脳症 (資料 14)

疾患概念としては、慢性甲状腺炎 (橋本病) に伴う自己免疫性脳症で、発症年齢は平均 58 歳 (19~87 歳) である。急性脳症型 (辺縁系脳炎含む) が 7 割を占める。抗甲状腺抗体は全例で陽性で、甲状腺機能は 7 割で正常である。髄液は半数で蛋白上昇、細胞増多は稀である。抗 N 末端  $\alpha$ -エノラーゼ (NAE) 抗体は 43% で陽性である。詳しくは資料 14 を参照されたい。

#### K) 抗 VGKC 抗体陽性辺縁系脳炎

非ヘルペス性辺縁系脳炎・脳症の約 20% を占め、壮年期発症で、亜急性の臨床経過をたどり、Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) を合併する場合は、抗 VGKC 抗体陽性辺縁系脳炎を積極的に疑う必要がある。病初期に腫瘍が検出されなくても、四肢のじんじん感を呈したり、再発再燃したり、治療抵抗性を呈する症

例については引き続き、定期的に腫瘍の検索を行う必要がある。最近では VGKC そのものではなく、VGKC に会合する分子である LGI1 や Caspr2 に対する抗体が原因として明らかになってきている。

#### L) 自己抗体介在性脳炎の特徴

最近明らかになってきた自己抗体の関係する脳炎の特徴を以下にまとめる。詳細は文献（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(11)：836-839）を参照されたい。

### 神経細胞表面抗原に対する抗体と脳炎の特徴

	抗NMDAR抗体	抗LGI1抗体	抗Caspr2抗体	抗GABA <sub>B</sub> R抗体	抗AMPA抗体	抗GAD抗体	抗GlyR抗体	抗NAE抗体
好発年齢(歳)	6-39 (Mean 26.5)	30-80 (Median 60)	46-77 (Median 60)	24-75 (Median 62)	38-87 (Median 60)	若い成人 女性		28-85 (Mean58)
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	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	腫瘍に依る	不良	再発	慢性経過	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 2011; 77: 179-189. Vincent A et al, Lancet Neurol 2011; 10: 759-72. 米田誠, Bio Clinica 2009; 24: 1199-1205.

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

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(11)：836-839。

#### M) その他

- 傍腫瘍性辺縁系脳炎の症例などで、抗 Hu 抗体などの自己抗体が検出されている。
- NHALE では、自己抗体、サイトカイン、調節性 T 細胞などの免疫因子、さらには血液脳関門因子などが脳炎病態に関与していることを明らかにした。
- 抗 GluR2 抗体陽性 NHALE 症例で、ステロイド有効の症例が報告されている。

### 6. 参考文献

<非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症 (NHALE) を含む脳炎の臨床関連>

1. Wada-Isoe K et al., Epidemiological study of acute encephalitis in Tottori Prefecture, Japan. Eur J Neurol. 2008; 15(10): 1075-9. (疫学研究)
2. 高橋幸利、他、急性脳炎の後遺症に関する調査、-ADL・てんかん発作・知的障害・精神障害・記憶障害・運動障害-、Neuroinfect. 2009 ; 14 : 106-112. (脳炎予後)



3. 高橋幸利、他、ラスムッセン脳炎と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎、臨床神経学、2008；48：163-172.
4. 高橋幸利、山崎悦子、脳炎に伴うけいれん、編集：兼本浩祐、山内俊雄、精神科臨床リユミエール 14、精神化領域におけるけいれん・けいれん様運動、p144-150. 東京、中山書店.
5. 庄司紘史、他、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の後遺症の検討、国際医療福祉大福岡リハビリテーション学部・福岡看護学部紀要、2009；5：11-17.
6. 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(11)：836-839.
7. 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、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎、小児内科、2013；45(2)：376-380.

#### <NHAE と抗 GluR $\epsilon$ 2 抗体>

1. Takahashi Y., et al. Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. *Neurol.* 2003；61(7)：891-896. (イムノプロット測定方法など)
2. 根本英明、他、自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎 (autoantibody-mediated acute reversible limbic encephalitis (AMED-ARLE))、*Neuroinfect.* 2005；10：44-46.
3. Takahashi Y., Infections as causative factors of epilepsy, *Future Neurol.* 2006；1, No. 3：291-302. (脳炎症例での抗GluR $\epsilon$ 2抗体)
4. 高橋幸利、他、ラスムッセン脳炎と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎、臨床神経学、2008；48：163-172.
5. 高橋幸利、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(2)：245-255.
6. 高橋幸利、他、急性脳炎のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明、編集：鈴木則宏、他、*Annual Review 神経* 2010、p85-93、東京、中外医学社、2010年1月.
7. Koji Fujita, Tatsuhiko Yuasa, Yukitoshi Takahashi, Keiko Tanaka, Wataru Sako, Hidetaka Koizumi, Yasuhi Iwasaki, Mari Yoshida, Yuishin Izumi, Ryuji Kaji, Antibodies to N-methyl-D-aspartate glutamate receptors in Creutzfeldt-Jakob disease patients, *J Neuroimmunology*, 2012；251(1-2)：90-3. (ELISA による抗体測定法など)
8. 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. (ELISA 測定法の cell-based assay との比較検証、病態意義など)

#### <抗 NMDAR 抗体＝抗 NMDA 型 GluR 複合体抗体>

1. Dalmau J, Tu " zu " n E, Wu H, et al., Paraneoplastic Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis Associated with Ovarian teratoma, *Ann Neurol.* 2007；61：25-36.
2. Takahashi Y, Epitope of autoantibodies to NMDA-receptor in paraneoplastic limbic encephalitis, *Ann Neurol.* 2008；64：110-111.
3. Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, et al., Cellular and Synaptic Mechanisms of Anti-NMDA Receptor, *The Journal of Neuroscience*, 2010；30：5866-5875. (NMDA 型 GluR の抗体による内在化)
4. Shiho Takano, Yukitoshi Takahashi, Hiroyuki Kishi, Yoshiharu Taguchi, Shutaro Takashima, Kortaro Tanaka, Atsushi Muraguchi, Hisashi Mori, Detection of autoantibody against extracellular epitopes of N-methyl-D-aspartate receptor by cell-based assay, *Neurosci Res.* 2011；71(3)：294-302. (NMDA 型 GluR の抗体による温度依存性内在化)

#### <抗VGKC抗体総説>

1. Vincent A, et al., Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy responsive form of limbic encephalitis, *Brain* 2004；127：701-712.
2. 渡邊修、有村公良、抗 VGKC 抗体と非ヘルペス性辺縁系脳炎、*医学の歩み*、2007；223：281-285.
3. 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(11)：836-839.

### <抗NAE抗体総説>

1. Fujii A, et al., Autoantibodies against the amino terminal of alpha-enolase are a useful diagnostic marker of Hashimoto's encephalopathy. *J Neuroimmunol.* 2005; 162: 130-136.
2. 米田誠、橋本脳症と抗NAE抗体、*医学の歩み*、2007; 223: 277-280.
3. Yoneda M., et al., High prevalence of serum autoantibodies against the amino terminal of  $\alpha$ -enolase in Hashimoto's encephalopathy. *J Neuroimmunol* 2007; 185: 195-200.
4. 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(11): 836-839.

### <傍腫瘍症候群と辺縁系脳炎>

1. Gultekin SH, et al., Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients, *Brain*, 2000; 123: 1481-1494.
2. Dalmau J, et al., Paraneoplastic Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis Associated with Ovarian teratoma, *Ann Neurol.* 2007; 61: 25-36.
3. 田中恵子、傍腫瘍性辺縁系脳炎、*医学の歩み*、2007; 223: 286-290.

### <症例報告>

1. 林 祐一、他、抗グルタミン酸受容体  $\delta 2$ 、 $\epsilon 2$  抗体を認めた非ヘルペス性辺縁系脳炎の1例、*臨床神経学* 2005; 45(9): 657-662. (ステロイドパルス有効例)
2. Ito H, et al., A case of acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures, presenting autoantibody to glutamate receptor Glu  $\epsilon 2$ , *Brain & Dev.*, 2005; 27: 531-534. (ステロイドパルス有効例)
3. Mochizuki Y, et al., Acute limbic encephalitis: a new entity?, *Neurosci Lett.*, 2006; 394: 5-8. (剖検例)
4. 石田 博、他、前障と海馬に病変を認めた非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の1小児例、*脳と発達*、2006; 38: 443-447.
5. Miyazaki M, et al., Encephalitis of unknown etiology with anti-GluR $\epsilon 2$  autoantibody, showing divergent neuroradiologic and clinical findings, *Eur Neurol* 2007; 57: 111-113.
6. Yoshino A, et al., Limbic encephalitis with autoantibodies against the glutamate receptor epsilon 2 mimicking temporal lobe epilepsy, *Psych Clin Neurosci*, 2007; 61: 335.
7. Saito Y, et al., Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures: case reports of this unusual post-encephalitic epilepsy, *Brain & Dev.*, 2007; 29: 147-156.
8. 永井勅久、他、長期の人工呼吸管理後軽快した重症非ヘルペス性辺縁系脳炎の1例、*神経内科* 2008; 68: 282-286.
9. Kashihara K, et al., Autoantibodies to glutamate receptor GluR $\epsilon 2$  in a patient with limbic encephalitis associated with relapsing polychondritis. *J Neurol Sci.* 2009; 287: 275-277.
10. 増田曜章、他、髄液抗グルタミン酸受容体  $\epsilon 2$  抗体陽性の非ヘルペス性急性辺縁系脳炎をともなった Vogt-小柳-原田病の1例、*臨床神経*、2009; 49: 483-487.
11. 千葉悠平、他、ステロイドパルス療法により認知機能障害が改善した、抗グルタミン酸受容体  $\epsilon 2$  抗体陽性の橋本脳症の1例、*精神科治療学* 2009; 24: 1405-1410.
12. 甲斐太、他、抗グルタミン酸受容体抗体が陽性であった可逆性脳梁膨大部病変を伴った脳炎(MERS)の1例、*神経内科*、2009; 71(4): 397-401.
13. 小野浩明、他、インフルエンザ感染を契機に非ヘルペス性辺縁系脳炎を発症した1例、*脳と発達*、2010; 42(1): 58-60.
14. Uzawa A, Mori M, Takahashi Y, Ogawa Y, Uchiyama T, Kuwabara S. Anti-N-methyl-d-aspartate-type glutamate receptor antibody-positive limbic encephalitis in a patient with multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2012; 114(4): 402-4.

# 資料 1. ウィルス性辺縁系脳炎の診断登録基準

## <概念>

辺縁系脳炎登録基準に合致する症例であって、発症にウィルス直接感染の関与が証明されたものをウィルス性辺縁系脳炎とする。

## <範囲>

単純ヘルペスウィルスの中枢神経感染が証明されたものを単純ヘルペス性辺縁系脳炎、単純ヘルペスウィルス感染が証明されず、その他のウィルスの中枢神経感染が証明されたものを非単純ヘルペス性ウィルス性辺縁系脳炎とする。

## <診断>

### A) 単純ヘルペス性辺縁系脳炎の特徴

#### 1. 臨床

初発神経症状では「精神症状」>「意識障害」>「痙攣」などが多い。

発熱・髄膜刺激症状・せん妄を含む意識障害・痙攣発作・幻覚・記憶障害などが中核症状である。

#### 2. 検査

髄液ではリンパ球優位の細胞増加・蛋白増加・PCR法による抗原同定、血清髄液でのCF・EIA法による抗体価上昇が見られる。

#### 3. 生物学的特徴

- 髄液中に単純ヘルペスウィルスDNAが検出される。
- 髄液中に単純ヘルペスウィルス抗原が検出される。
- 髄液中に単純ヘルペスウィルス抗体価の著明な上昇（血清/髄液<20）を認める。
- 経時的に採取した血清・髄液で単純ヘルペスウィルス抗体の4倍以上の増加を認める。

### B) 非単純ヘルペス性ウィルス性辺縁系脳炎

#### 1. 臨床

- VZV:HIV感染者等で脳炎を起こす、髄液PCR陽性は60%以下
- CMV: HIV感染者等の免疫能低下症例で脳炎を起こす、髄液PCR陽性は95%超。
- HHV-6: 突発性発疹症の原因ウィルスで、成人に潜伏感染。
- エンテロウィルス: 広汎性脳病変あるいは限局性脳病変。

#### 2. 生物学的特徴

髄液中に単純ヘルペスウィルス1・2以外のウィルス遺伝子が検出された場合、あるいはウィルスが分離された場合を非ヘルペス性ウィルス性辺縁系脳炎とする。

## <必要な検査>

### A) PCR法実施施設

ヘルペスウィルス科の検出は、藤田保健衛生大学小児科（吉川哲史）において行う。

### B) 髄液検体の保存と輸送

ウィルス検出用の髄液検体(0.5ml必要)は、-80℃の超低温槽に保存し、凍結融解を繰り返さない。出来る限り発症早期の検体を、0.5ml程度保存しておくことが望ましい。同時に採取した血清検体があれば、同様に保存する。

輸送には、厚手の発泡スチロールの箱に大量のドライアイスを入れて蓋をシールして、凍結のまま主任研究者のもとに送付する。

### C) 結果報告

現在のところ、リアルタイムに結果を報告することは困難である。

従って、単純ヘルペスウィルスの診断については、従来通り各施設にて対応する。その他のウィルスについては、各年度末までにすべての結果を報告する。

## 資料 2. 傍感染性辺縁系脳炎・脳症の診断登録基準

### <概念>

亜群のうち①③④などの既知の疾患カテゴリーに入らない疾患であって、MR 画像所見、あるいは、臨床症状から辺縁系脳炎が疑われる。

### <範囲>

- A) 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (楠原・庄司: NHALE)、自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎 (根本・湯浅: AMED-ARLE)、若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎 (亀井: AJFNHE) の一部を含む。
- B) 髄液のウイルス培養陽性・PCR 陽性にてウイルスの直接 CNS への侵襲が証明された症例・傍腫瘍性機転がある場合は除く。
- C) 血清抗体価の有意な上昇や、臨床的に(既知の)典型的な感染症の先行があり、この(ウイルス)感染症に随伴または引き続いて起こった脳炎も含まれる。

### <特徴>

- A) 臨床の特徴
  1. 比較的若年 (女性 > 男性) を冒す (但し、年齢基準は設けない)。
  2. 感冒様症状などの前駆症状が見られることが多い。
  3. 急性・亜急性に発症する脳炎、脳症である。
  4. 辺縁系症状 (フローチャートの辺縁系障害を示唆する臨床症状・所見を参照) を有する。
- B) 検査の特徴
  1. 髄液の軽度の異常 (細胞数と髄液蛋白軽度上昇)
  2. MRI の異常 (辺縁系に異常所見を認めることがある)
- C) 生物学的な特徴
  - 抗 GluRe2 抗体が証明されることがある。

### <必要な検査>

- A) 血清・髄液中のグルタミン酸受容体 (GluRe2・GluR82) に対する自己抗体の測定 (血清・髄液各 2m l)。
- B) 血液・髄液中のサイトカインなどを測定。
- C) 抗 VGKC 抗体 (血清 1m l)
- D) 抗 NMDA 受容体複合体抗体 (Dalmau 抗体) (髄液 500  $\mu$  l)

### 資料 3. 傍腫瘍性辺縁系脳炎・脳症の診断登録基準

#### <概念>

担癌患者に生じる急性・亜急性脳炎・脳症であるが、神経症状発症時には悪性腫瘍が見つからない場合も多い。

#### <範囲>

担癌者において、腫瘍の直接浸潤・治療の副作用・栄養障害・感染などの明らかな原因がなく、免疫学的機序で精神症状・痙攣・意識障害などを呈するもので、肺小細胞癌・精巣癌などに伴うことが多い。

#### <診断>

##### A) 臨床の特徴

本症の症状は基本的には辺縁系病変による共通の症状（けいれん、記憶力低下、混迷、性格変化、幻覚、うつ状態など）であるが、症状の完成に至るまでの期間が数日から 12 週程度と亜急性進行性の経過をたどること、辺縁系以外の病変に由来する多彩な症候を合併する可能性が高いこと、などの特徴を有する。

1. 壮年期の男女（男性は testicular cancer に伴い若年発症がある）
2. 数日から 12 週程度の経過で症状が急性～亜急性に進行する
3. 大脳辺縁系の症候（けいれん、意識障害、精神症状など）を主軸とし、小脳失調・四肢感覚障害・筋力低下など他の症候を合併することがある
4. 過去 5 年以内に悪性腫瘍の既往・存在がある（現在検出できないが今後 5 年以内に出現する可能性があるため、腫瘍がない場合も排除できない）
5. 悪性腫瘍の治療に関連した神経症状の改善あるいは進行停止がある

##### B) 検査の特徴

1. 髄液に炎症性変化を認める
2. MRI で辺縁系などの異常を認めることが多い（一過性の場合もある）。

##### C) 抗体の証明

1. 本症に特異的な抗体（Yo/Hu/Ri/Ma-2/CRMP-5/VGKC/amphiphysin）を検出する
2. 本症で出現したと報告された、上記以外の抗体に一致する特徴を有する抗体を検出する

#### <必要な検査>

- A) 抗 Yo抗体
- B) 抗 Hu抗体
- C) 抗 Ri 抗体
- D) 抗 CV2(CRMP-5)抗体
- E) 抗 Ma-2抗体
- F) 抗 amphiphysin抗体
- G) 抗NMDA受容体複合体抗体(Dalmau抗体) (髄液500  $\mu$  l)
- H) 血清・髄液中のグルタミン酸受容体 (GluR $\epsilon$ 2・GluR $\delta$ 2) に対する自己抗体の測定 (血清・髄液各2ml)。

現在、A)-F)は必要に応じてご相談の上測定しております。予めご相談ください。

## 資料 4. その他・分類不能の特徴を有する症例の診断登録基準

### <概念>

急性～亜急性に脳炎症状を呈し、臨床的あるいは神経画像的に辺縁系脳炎と考えられる症例であるが、①ウイルス直接感染、②傍感染性の免疫学的機序、③傍腫瘍性の機序、④膠原病合併による機序が否定される症例、あるいは登録の時点では分類ができていない症例。

### <範囲>

重症薬疹のひとつである Hypersensitivity syndrome に伴う辺縁系脳炎、骨髄移植合併辺縁系脳炎などが挙げられる。

## 資料 5. 連絡先

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  
(H24-神経・筋-一般-002) (2012-

研究代表者	研究者所属施設	Tel・Fax・E-mail
高橋幸利	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（臨床研究部）	054-245-5446 054-247-9781 takahashi-ped@umin.ac.jp

抗体検査などのお問い合わせは、上記メールアドレスにお送りください。

研究分担者	所属研究機関
森 寿	富山大学大学院医学薬学研究部、分子神経科学
西田拓司	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

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  
(H20-こころ-一般-021) (2008-2010) 班員名簿

研究分担者	所属研究機関
高橋 幸利	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
湯浅 龍彦	医療法人社団木下会鎌ヶ谷総合病院千葉神経難病医療センター
庄司 紘史	国際医療福祉大学福岡リハビリテーション学部
岡本 幸市	群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学
熊本 俊秀	大分大学医学部脳神経機能統御講座（内科学第三）
米田 誠	福井大学第二内科（神経内科）
森島 恒雄	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科、小児科学
田中 恵子	金沢医科大学脳脊髄神経治療学（神経内科学）
犬塚 貴	岐阜大学医学系研究科神経統御学講座 神経内科・老年学分野
中島 健二	鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設脳神経内科部門・神経内科
森 寿	富山大学大学院医学薬学研究部、分子神経科学
渡邊 修	鹿児島大学医学部・歯学部附属病院 脳神経センター 神経内科
市山 高志	山口大学医学部附属病院小児科
吉川 哲史	藤田保健衛生大学・小児科

## 資料 6. 急性脳炎・脳症の疫学-20100728-

### A. 疫学調査の方法

急性脳炎とグルタミン酸受容体自己免疫病態に関する研究班（H17-こころ-一般-017）（H20-こころ-一般-021）（以下、当研究班）では、急性に脳炎症状を呈する急性脳炎・脳症を病態別に①ウイルス直接侵襲（1次性）脳炎、②傍感染性脳炎・脳症、③傍腫瘍性脳炎・脳症、④全身性膠原病合併脳炎・脳症、⑤その他・分類不能と分類した。

当研究班で行った鳥取県における2001年から2005年の5年間の急性脳炎の疫学調査（後ろ向き）の結果を示す。

表 1. 16歳以上成人における急性脳炎の罹患率

年齢 (歳)	男性+女性		男性		女性	
	人数	罹患率	人数	罹患率	人数	罹患率
全体	49	19.0	30	24.7	19	14.0
16-19	2	13.4	0	-	2	27.7
20-29	10	29.6	5	29.0	5	30.2
30-39	8	22.6	6	34.1	2	11.3
40-49	9	23.2	4	20.7	5	25.7
50-59	5	11.1	5	22.0	0	-
60-69	4	10.9	1	5.9	3	15.3
70-79	9	26.8	8	56.7	1	5.1
≥80	2	10.5	1	17.6	1	7.4

罹患率： /100 万人年

### B. 急性脳炎・脳症の疫学

全体で49例の急性脳炎・脳症症例が発症し、男性は30例で、女性は19例であった（表1）。男性では70歳代が8例と最も多く、女性では20歳代および40歳代が5例と最も多かった。16歳以上の成人における急性脳炎罹患率は全体で19.0/100万人年（95%信頼区間：14.4～25.1）であった。

急性脳炎の内訳（図1）は、①ウイルス直接侵襲（1次性）脳炎は11例（22%）、②傍感染性脳炎・脳症は12例（25%）、③傍腫瘍性脳炎・脳症は4例（8%）、④全身性膠原病合併脳炎・脳症は2例（4%）、⑤その他・分類不能は20例（41%）であった。

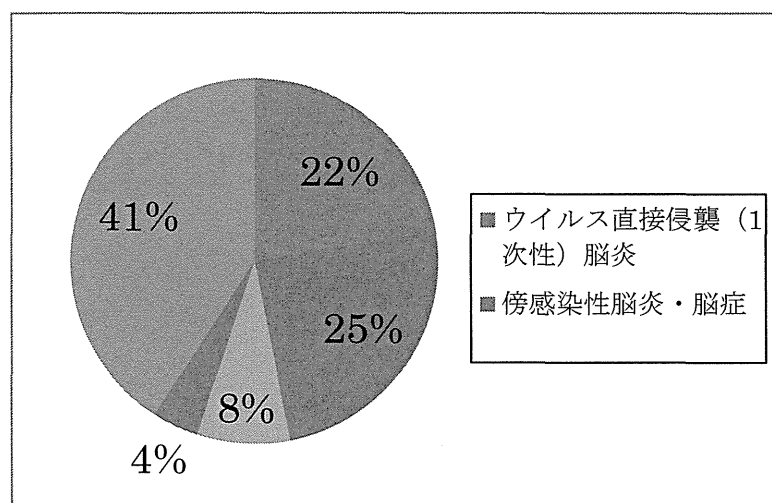


図1 急性脳炎の内訳



### C. 傍感染性脳炎・脳症の疫学

16歳以上成人における傍感染性脳炎・脳症の罹患率を表2に示す。全体の罹患率は4.7/100万人年(95%信頼区間:2.4~7.6)であった。男性5例は30から50歳代までほぼ均等に分布しており平均発症年齢は44.8歳で、男性全体の罹患率は4.1/100万人年であった。女性7例は20歳代が最も高頻度で分布に片寄りがあり、平均発症年齢は31.6歳で、女性全体の罹患率は5.1/100万人年であった。特に、20代女性の罹患率は最も高く24.2/100万人年であった。

表2. 16歳以上成人における傍感染性脳炎・脳症

年齢 (歳)	男性+女性		男性		女性	
	人数	罹患率	人数	罹患率	人数	罹患率
全体	12	4.7	5	4.1	7	5.1
20-29	4	11.8	0	-	4	24.2
30-39	3	8.5	2	11.4	2	5.7
40-49	2	7.8	1	5.2	1	10.3
50-59	2	4.4	2	8.8	0	-

罹患率: /100万人年

### D. 全国推計

以上の疫学調査の結果を基にわが国における1年間の罹患数を推計すると、急性脳炎・脳症は約2000例が、傍感染性脳炎・脳症は約550例が新規に発症すると推計された。

## 資料 7. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症の発作症状 (Seizure symptom)

### A. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症 (NHALE) の発作 (Seizure)

急性脳炎症例に見られる発作 (Seizure) には、初期に見られる急性症候性発作 (Acute symptomatic seizure) と、通常回復期から見られるてんかん発作 (Epileptic seizure) がある。

### B. NHALE の急性症候性発作合併頻度

我々の NHALE 61 例 (小児 14 例、成人 47 例) の検討では、小児の 35.7%、成人の 19.1% の初発神経症状が急性症候性発作である。脳炎の発病からさらに急性期全体で見るとは、小児の 50.0%、成人の 73.8% に急性症候性発作が観察され、急性症候性発作重積 (けいれん重積) は小児 35.7%、成人 56.1% に出現する (図 1)。

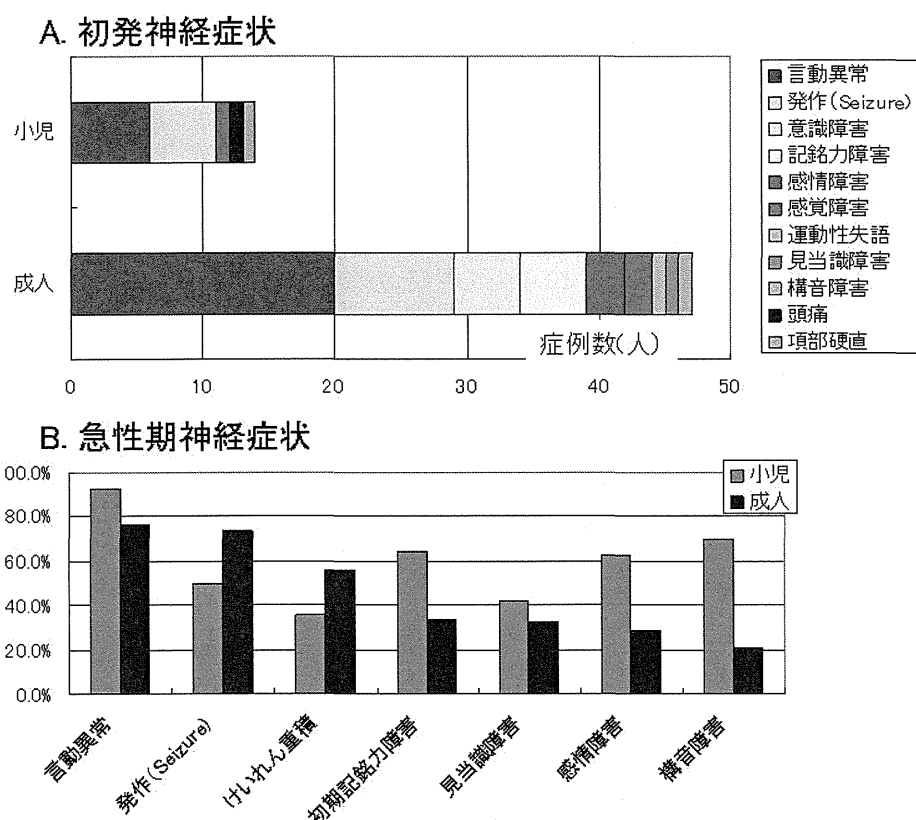


図 1. NHALE の初発神経症状 (A) と急性期に見られる神経症状 (B)

### C. NHALE の初発神経症状としての急性症候性発作の症状

急性症候性発作で発病した 14 例中 5 例は小児、9 例は成人で、8 例は無熱性発作、5 例は有熱発作 (1 例は不明) であった。よって脳炎であっても、かなりの症例がてんかんと同じ無熱発作 (Afebrile seizure) で発病することを忘れてはならない (図 2)。

発作症状は 14 例とも部分発作と推定され、解析できた 13 例のうち 9 例がけいれん性の症状を伴っており、けいれんの要素が多い。しかし、有熱発作の 5 例中 1 例、無熱発作の 8 例中 3 例が痙攣兆候を伴わない複雑部分発作で、脳炎でありながら、てんかん発作をイメージさせる「痙攣を示さない複雑部分発作」で初発する症例がかなり存在することが分かる。

## A. 初発神経症状と発熱

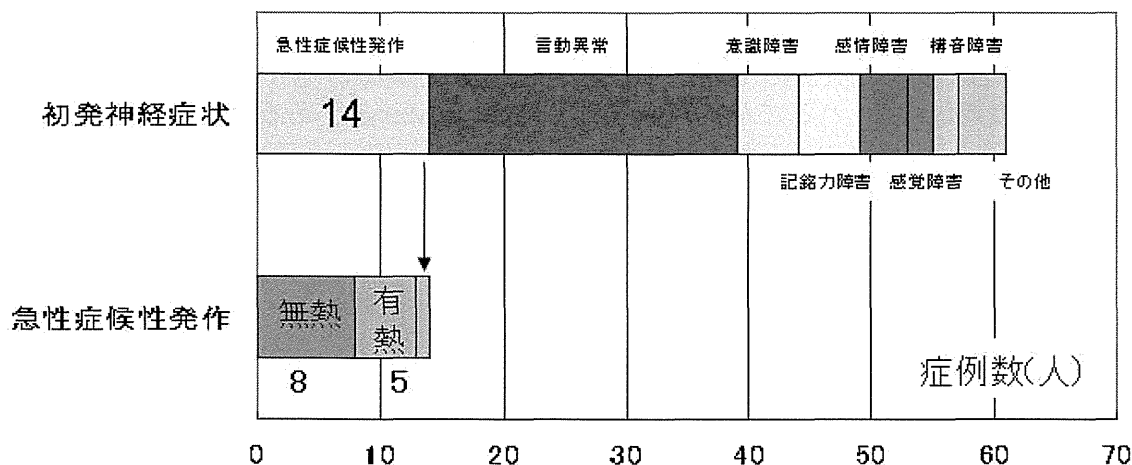


図 2. NHLE の初発神経症状としての急性症候性発作の特徴

### D. NHLE の発病から急性期にかけて見られた急性症候性発作の特徴

NHLE では 61 例中 38 例が発病から急性期にかけて急性症候性発作を経験し、平均的には脳炎発病後 2-3 日で発作が出現するが、30 歳代は発病から 10 日くらいとかなり日数が経ってから発作が出現する傾向にある。

発作症状は、単純部分発作(1 例)、痙攣兆候を伴わない複雑部分発作(8 例)、痙攣兆候を伴う複雑部分発作 (13 例)、2 次性全般化強直間代発作 (9 例)、重積 (11 例)、その他(3 例)である。痙攣兆候を伴わない複雑部分発作には、意識レベルの低下のみの発作や、眼球の共同偏視を示すものなどが含まれる。痙攣兆候を伴う複雑部分発作には、一側顔面の痙攣などを示した症例が含まれる。発作で発病した 14 例中 8 例、発作以外で発病した 24 例中 21 例が、その後痙攣性の発作を呈しており、急性症候性発作以外の発病であってもその後の経過ではむしろ痙攣性の発作が出現しやすいことが分かる。

### 参考：

1. 高橋幸利、山崎悦子、脳炎に伴うけいれん、編集：兼本浩祐、山内俊雄、精神科臨床リュミエール 14、精神化領域におけるけいれん・けいれん様運動、p144-150. 東京、中山書店.

## 資料8. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症 (NHALE) のMRI拡散強調画像 (DWI) -20090816- (岩手医科大学佐々木真理先生監修)

### A. ディスプレーでの標準化表示・評価法

1. 装置コンソールやDICOM画像表示端末上で、b0 (ビーゼロ) 画像 (DWIと同時に取得されるEPI T2強調画像) における正常脳実質 (視床など) のIntensityを測定し、 $SI_{b_0}$ とする。
2. DWI画像ディスプレイのウィンドー幅を $SI_{b_0}$ とし、ウィンドーレベルを $0.5 \times SI_{b_0}$ とする。
3. 小児ではADCが大きいので、ウィンドーレベルは $0.6 \times SI_{b_0}$ 程度とする。

#### 注意点

- 施設や操作者 (技師・医師) によりウィンドー幅やレベルが異なるため、誤った判断になる可能性があるため、標準化した方法でDWI画像を表示・判定する。
- 低磁場機器のDWI画像は評価しないほうが良い。1.5T以上の機器で判断する。
- DWIは正常者でも高信号となる部位があり、側頭葉内側部、前頭葉内側部、島は高信号に出やすい。
- DWI高信号病変であっても、SPECTなどで血流増加した部位は、けいれん重積等を反映した病変である可能性がある。

### B. NHALEのMRI拡散強調画像 (DWI) の特徴

1. 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 (図1-4、7)。
2. 特徴的病変が出現しない症例が多く、我々の典型的臨床症状を示したNHALE14例の内2例 (14.3%) に典型的な側頭葉内側部のDWI高信号病変出現が確認された (表1)。
3. 典型的DWI所見が出たのは、0~1病日と早期であった。所見出現時期については今後症例を増やして検討する必要がある (表1)。
4. 一過性脳梁膨大部所見が典型的臨床症状のNHALE 14例中2例 (14.3%) に見られた (表1)。

#### 注意点

- 新皮質のDWI高信号病変：NHALEを疑われた症例の中に、新皮質のDWI高信号病変が見られた症例が3例あったが、2例はNHALEではない症例で発作重積型の脳炎症例 (図5)、認知症あるいはposterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) と思われる症例であった。1例は臨床症状がNHALEではあるが、微小血栓症の合併によるDWI高信号病変と推定された。新皮質のDWI高信号病変はNHALEの特異的所見ではないと思われる。
- 側頭葉内側部のDWI高信号病変：再発性脳炎に見られた側頭葉内側部のDWI高信号病変 (図6) はNHALEのものに似るが、NHALEとは異なりADCの低下がなく、ADCの低下の確認が重要である。

#### 画像標準化検討の参考：

- 厚生労働省平成17年度循環器病研究委託費17公-3急性期脳梗塞におけるCT, MRI検査の標準化に関する研究班、<http://assist.uimin.jp/>
- Sasaki M, Ida M, Yamada K, Watanabe Y, Matsui M. Standardizing Display Conditions of Diffusion-weighted Images Using Concurrent b0 Images: A Multi-vendor Multi-institutional Study. Magn Reson Med Sci 2007; 6: 133-137.