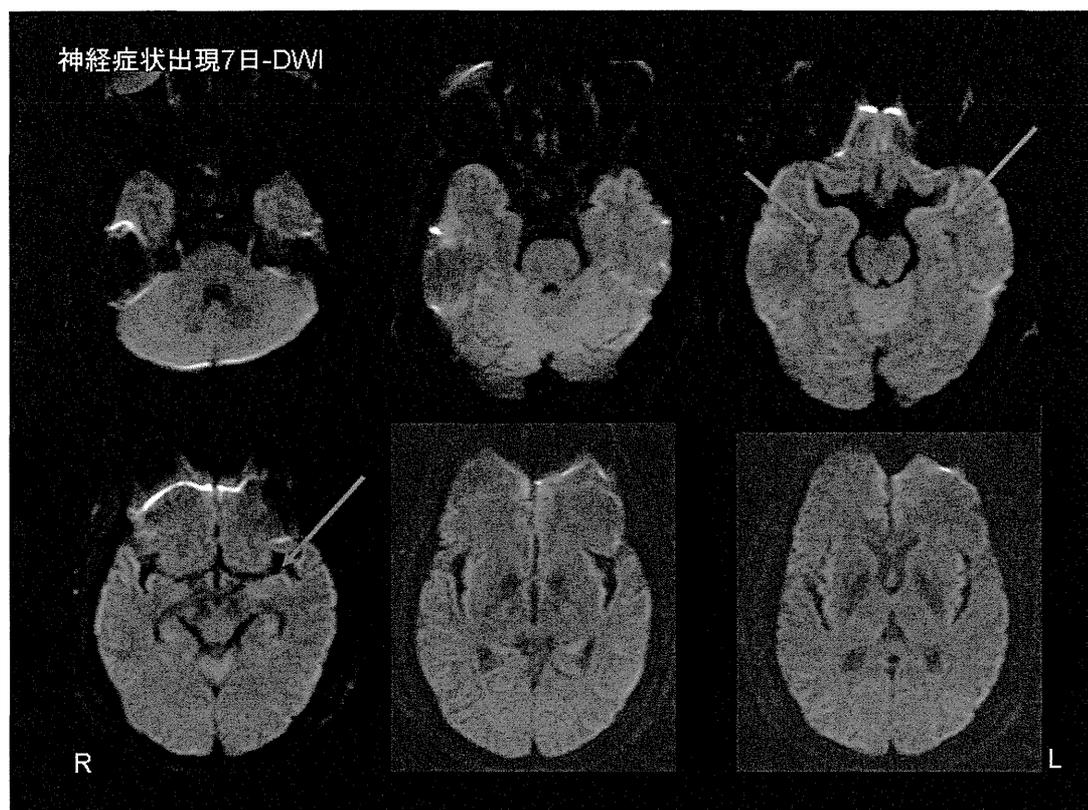


表 1. 検討 17 症例の DWI 所見のまとめ (NHLE またはその辺縁群の脳炎を疑われて DICOM 画像を供与された 17 例を検討)

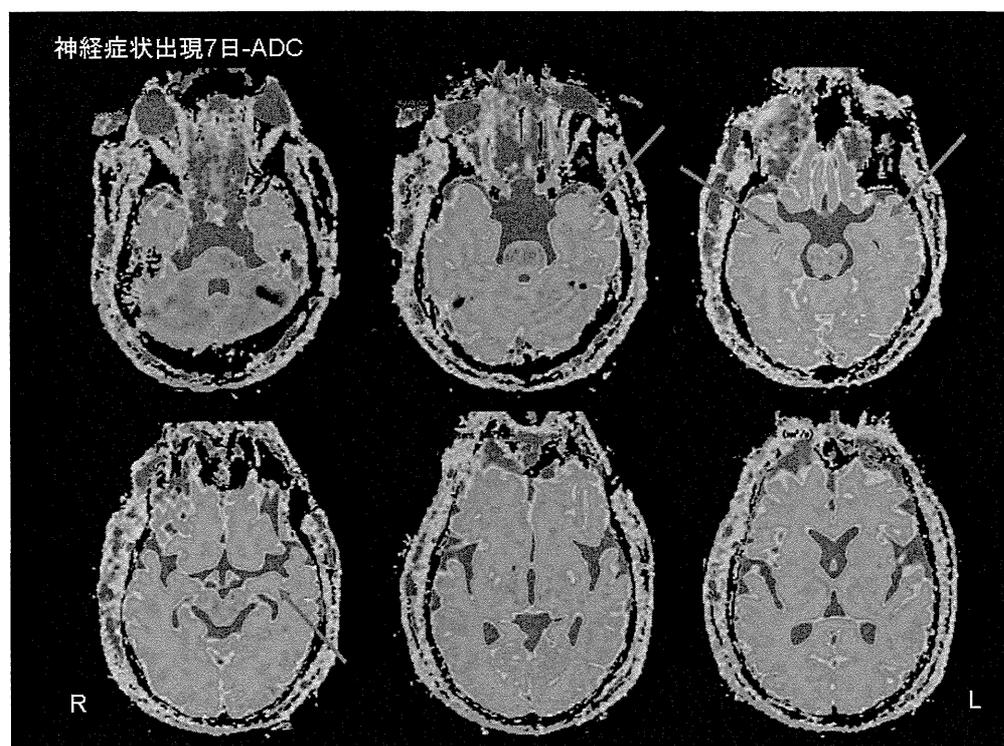
症例 番号	抗 GluRε2 抗体	タイ プ	性	発病 (歳)	臨床特 徴	発病関連因 子	初発神経症 状	画像 病変 出現 病日	画像変化	ADC	備考
1	A+	TTT	男	58.0	ALE	発熱	歩行障害	7	左右側頭葉内側部わずかに高信号(図 1)	低下 (図 2)	
2	A2+	TTT	女	36.0	ALE	発熱	異常言動	1	左海馬に一致した高信号(図 3)	低下 (図 4)	
3	A+	AA	男	78.0	発作重 積型	頭痛	視覚性要素 のてんかん 発作	1	右後頭葉から頭頂葉に浮腫状病変：て んかん重積による病変(図 5)	低下 (図 5)	てんかん重積による血流増加 変化はDWIでもFLAIRでも高信 号となるので、DWIとFLAIRで は区別がつかない
4	A-	ATA	男	77.0	再発性 脳炎	なし	意識障害	1	左側頭葉内側部から側頭極にかけて 高信号病変(図 6)	正常 (図 6)	ADC正常で、拡散低下のない症 例
5	A2+	TA	男	66.0	ALE	発熱	異常言動	5	右側頭葉・後頭葉の皮質・皮質下に高 信号あり		DWIは微小血栓による病変の可 能性、ALEだが海馬病変がない 症例
6	A-	TA	男	75.0	認知症	白内障手術	認知症症状	7	両側前頭葉内側に高信号域、海馬正常	低下	PRESと思われる症例
7	A+	TN	男	38.0	ALE	発熱	異常言動	10	脳梁膨大部腫張と高信号、海馬は正常	低下	一過性脳梁膨大部所見の症例
8	A2+	TN	女	18.0	ALE	卵巣奇形腫	異常言動	11	脳梁膨大部病変		一過性脳梁膨大部所見の症例
9		TN	男	25.0	ALE	頭痛	異常言動	29	異常所見なし		偽陽性とされた症例
10	A+	TN	女	64.0	ALE	なし	物忘れ	-	2 病日異常所見なし		
11	A2+	TN	女	36.0	ALE	発熱	異常言動	-	10 病日異常所見なし		
12	A+	TN	女	18.0	ALE	発熱	異常言動	-	急性期・回復期異常所見なし		
13	A2+	TN	男	32.0	ALE	発熱	異常言動	-	6 病日異常所見なし		
14	A+	TN	女	45.0	ALE	なし	異常言動	-	27 病日異常所見なし		
15	A+	TN	女	21.0	ALE	発熱	異常言動	-	0 病日異常所見なし		
16	A2+	TN	男	29.0	ALE	頭痛	異常言動	-	6 病日異常所見なし		
17	A+	TN	男	12.0	ALE	喘息ステロ イド治療	異常言動	-	3 病日異常所見なし		

抗 GluRε2 抗体：A2+、髄液・血清とも陽性；A+、髄液のみ陽性、A-、血清のみ陽性。タイプ：TTT、臨床症状典型的+DWI 典型的+ADC 典型的；AA、臨床症状非典型的
+DWI 非典型的；ATA、臨床症状非典型的+DWI 典型的+ADC 非典型的；TA、臨床症状典型的+DWI 非典型的；TN、臨床症状典型的+DWI 正常範囲。ALE, acute limbic
encephalitis. Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES.

症例 1 : 典型的 NHALE

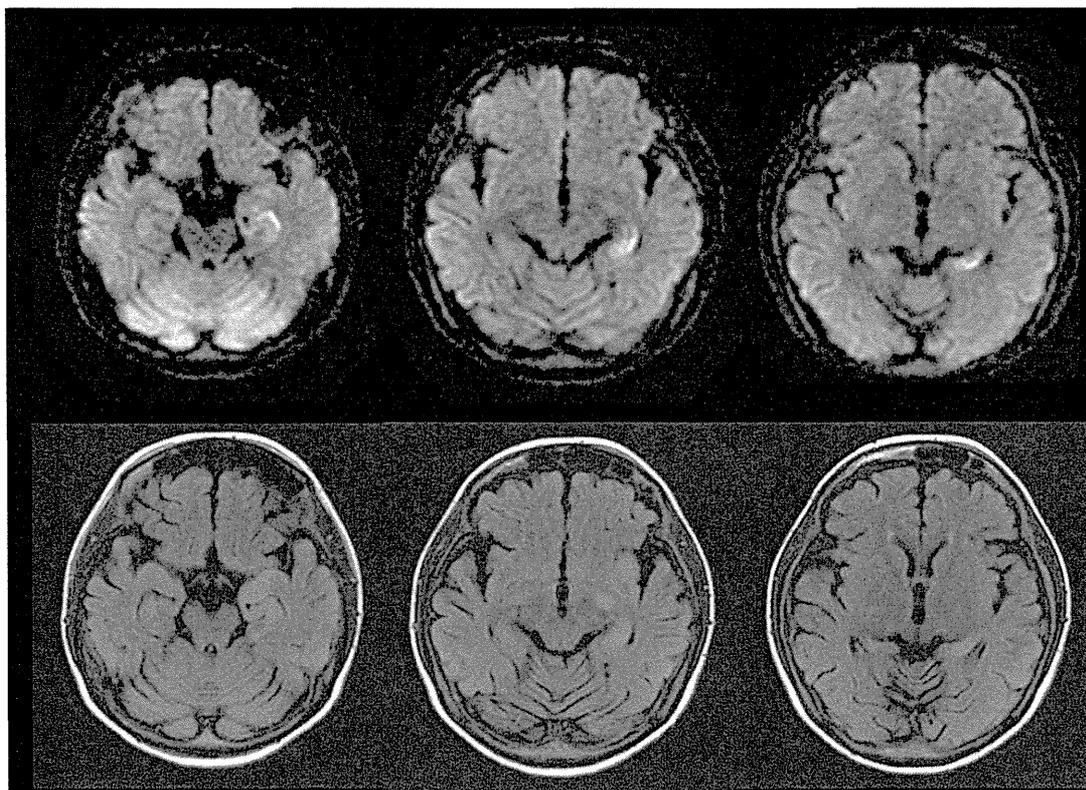


右 左
図 1. 症例 1 の DWI 画像. 左右側頭葉内側部にわずかに高信号病変を認める. 小脳失調があり、小脳虫部なども高信号になっている。

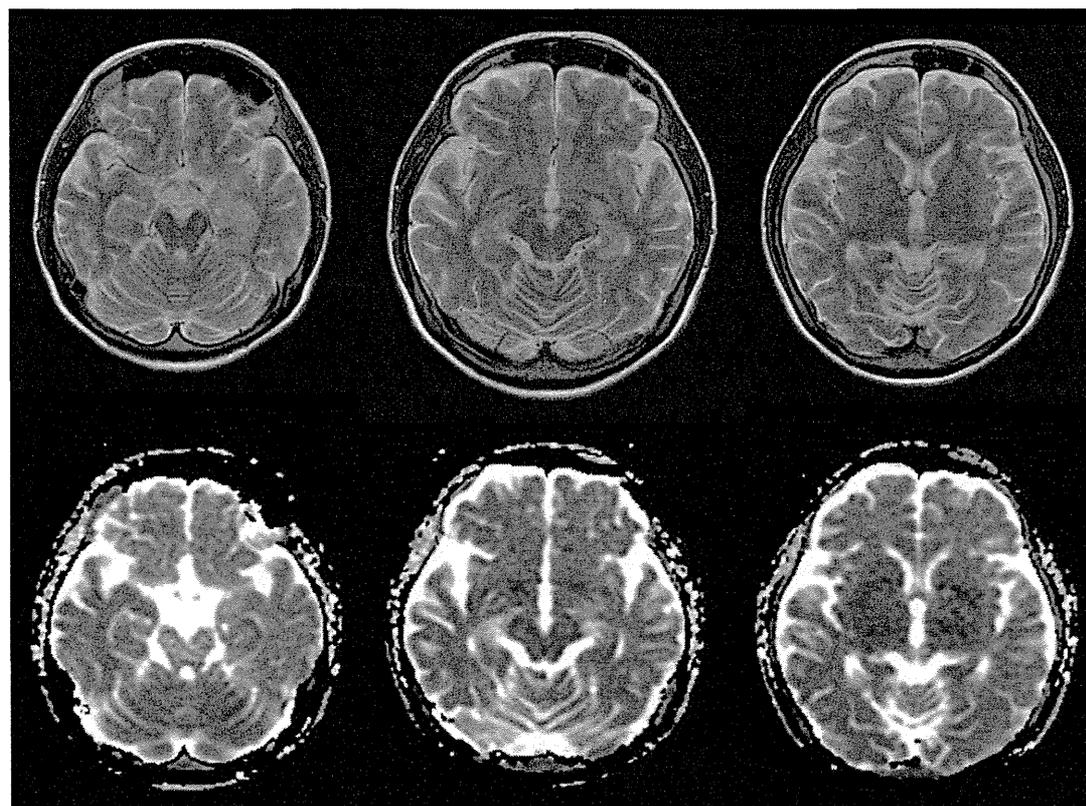


右 左
図 2. 症例 1 の ADC マップ. DWI でみられたわずかな高信号病変は、ADC が低下している。

症例 2 : 典型的 NHALE

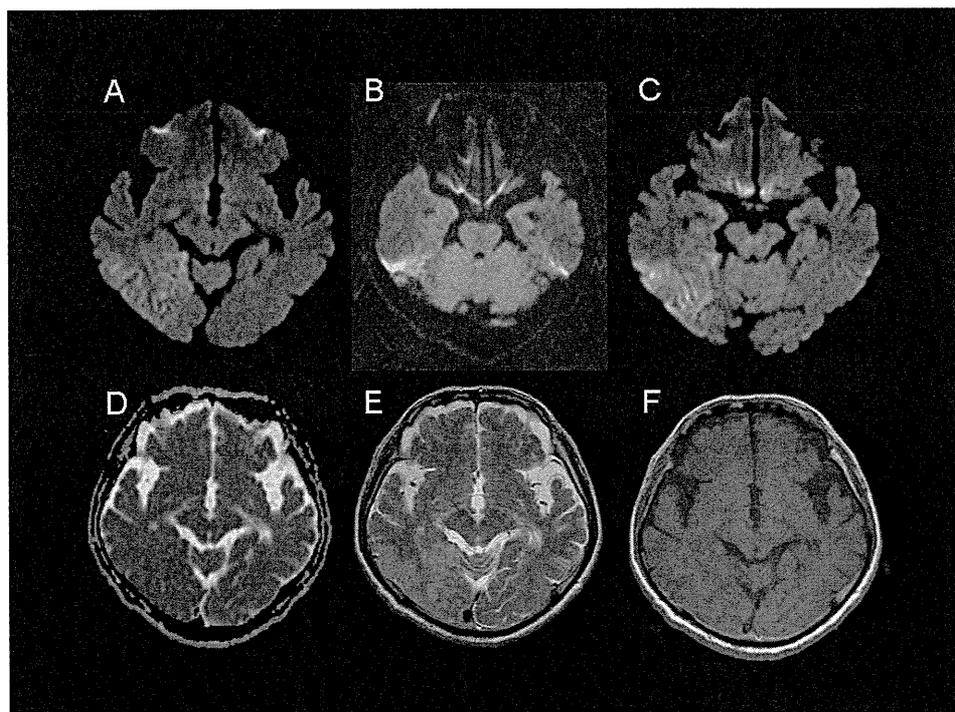


右 左
図 3. 症例 2 の DWI 画像 (上段) FLAIR 画像 (下段). 左海馬に高信号病変を認める.



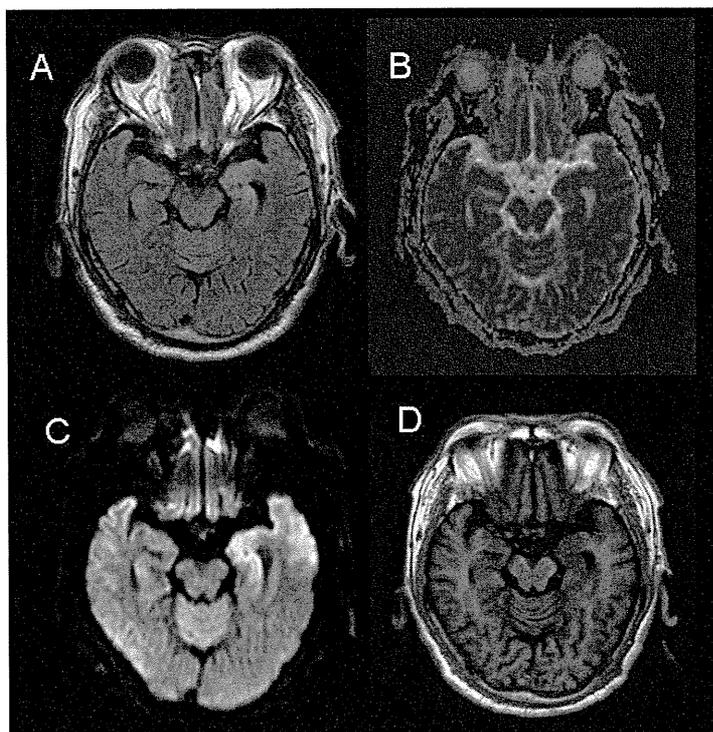
右 左
図 4. 症例 2 の T2 強調画像 (上段) ADC マップ (下段). 左海馬に T2 高信号病変、ADC の低下を認める.

症例 3 : 発作重積発病の脳炎症例



右 左
図 5. 症例 3 の MRI. A-C, DWI 画像 ; D, ADC マップ ; E, T2 強調画像 ; F, T1 強調画像.
右後頭葉皮質などに DWI 高信号病変があり、その部位の ADC の軽度低下、T2 高信号が見られるが、
海馬には DWI 高信号病変は認めない。

症例 4 : 再発性脳炎



右 左
図 6. 症例 4 の MRI. A、FLAIR 画像、B、ADC マップ ; C, DWI 画像 ; D, T1 強調画像.
左海馬に DWI 高信号病変を認めるが、ADC の低下はない。

症例18：軽症NHALE

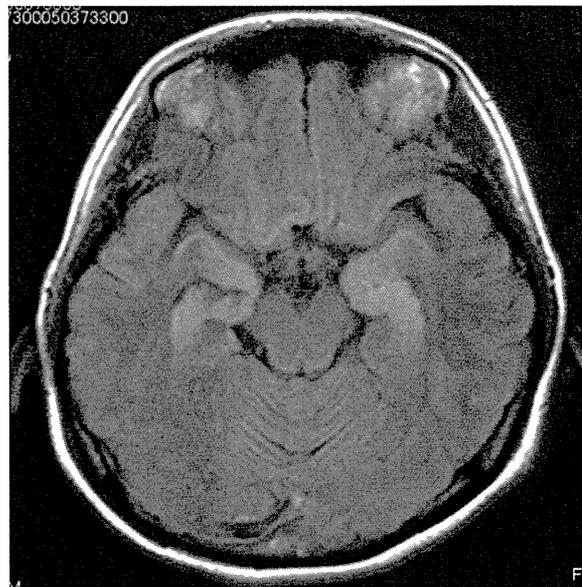
(DICOM 画像は供与されていない)

感冒症状後、記憶障害で発病した NHALE(42 歳、女性)、抗 GluR ϵ 2 抗体は血清で陽性。

A. DWI



B. FLAIR



右

図 7. 症例 18 の MRI. A、DWI 画像、B、FLAIR 画像
両側海馬に DWI・FLAIR 高信号病変を認める。

A. 検討対象：非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症 (NHAE)

急性脳炎・脳症関連 369 症例から、腫瘍合併例、再発例、慢性例、膠原病合併例、インフルエンザ脳症、単純ヘルペスウイルス PCR 陽性例などを除き、辺縁系症状 (表 1) で神経症状が始まった 15 歳以上の NHAE 91 例について検討した結果を示す。

表 1. 辺縁系症状

急性辺縁系脳炎の定義

- ・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) のいずれかひとつを示し、
- ・その後、急性に脳炎症状が経過した症例

辺縁系症状

1. 精神症状等

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. 記憶障害

3. 見当識障害

4. 感情障害

高橋幸利, 他. 脳炎における抗GluR抗体の意義. 第48回日本神経学会総会シンポジウム (SY-3) 神経疾患と自己抗体

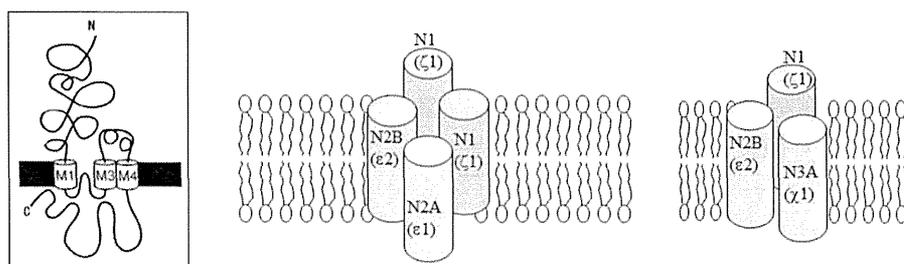
B. NMDA 型グルタミン酸受容体 (GluR) の構造

多くの NMDA 型 GluR は、必須となる GluR ζ 1 (NR1) と、GluR ϵ 1-4 (NR2A-2D) あるいは GluR χ 1-2 (NR3A-3B) といったサブユニットが 4 つ会合した 4 量体 (複合体) 構造 (一部 3 量体構造) をとり (図 1-B、C)、イオンチャネルとして機能しているが、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 はイオンを通過による電位変化で情報を伝えるのみではなく、細胞内ドメインには種々の分子が会合し、分子情報伝達が行われる (図 1-E)。

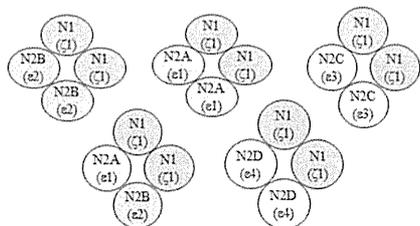
C. NMDA 型 GluR の分類

イオンチャネル型 GluR には 18 種類のサブユニットがあり、分子多様性が存在し、中枢神経系内の早い興奮性シナプス伝達の中心的役割を担っている重要な分子である。マウスの遺伝子解析からの命名は GluR ζ 1、GluR ϵ 1-4 などと呼ばれ、ラットの遺伝子解析からの命名は NR1、NR2A-2D などと呼ばれるが、人、マウス、ラットの遺伝子は相同性が非常に高い (表 2)。

A. subunit B. hetero-tetramer complex C. hetero-trimer complex



D. Combination of subunits



E. Section of NMDAR complex

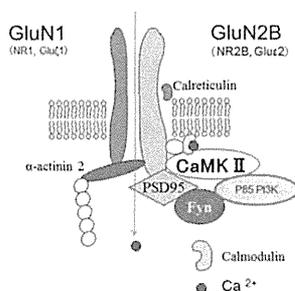


図 1. NMDA 型グルタミン酸受容体 (GluR) の構造-1-

A : NMDA 型グルタミン酸受容体 (NR) のサブユニット構造は、細胞外にある N 末から 4 つの膜貫通部位を経て、細胞内側に C 末が存在する共通構造をとっている。
 B、C : NR の多くは、必須サブユニットである GluR ζ 1 (NR 1) と、GluR ϵ 1-4 (NR2A-2D) あるいは GluR α 1-2 (NR3A-B) といった可変サブユニットが 4 つ会合した 4 量体構造をとっている。一部は可変サブユニットが 3 つ会合した 3 量体構造をとっている。
 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 : 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。

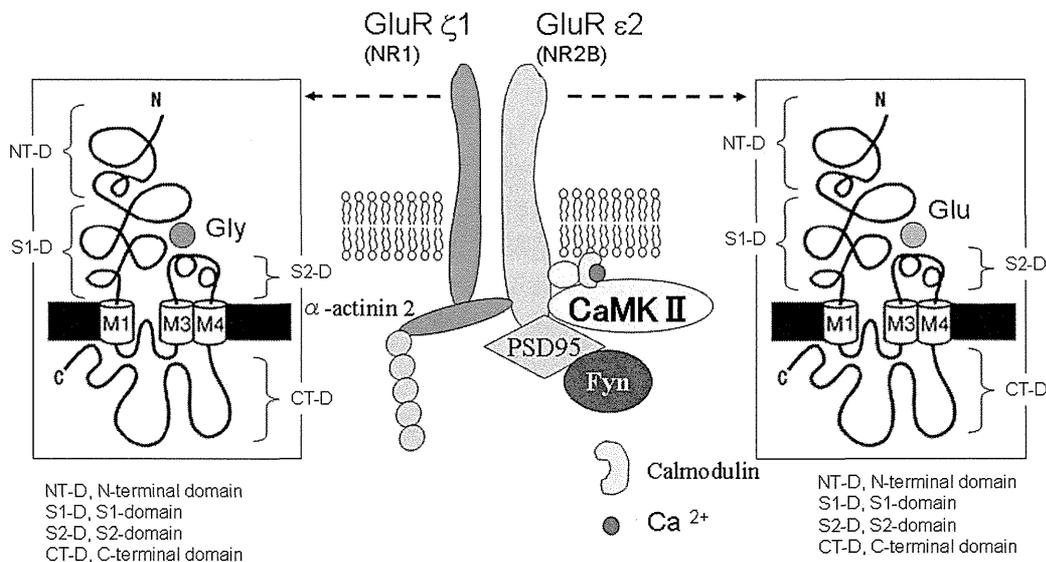


図 2. NMDA 型グルタミン酸受容体 (GluR) の構造-2-

表2. グルタミン酸受容体の多様性

Subfamilies	サブユニット		シナプス可塑性*	記憶学習†	神経パターン形成‡	自発運動¶	発現部位
	マウス	ラット					
AMPA GluR α	$\alpha 1-\alpha 4$	GluR1-GluR4					
Kainate GluR β GluR γ	$\beta 1-\beta 3$ $\gamma 1, \gamma 2$	GluR5-GluR7 KA1, KA2					
NMDA GluR ϵ	$\epsilon 1$	NR2A	○	○			びまん性
	$\epsilon 2$	NR2B	○		○		前脳
	$\epsilon 3$	NR2C					小脳顆粒細胞
	$\epsilon 4$	NR2D				○	視床、脳幹
GluR ζ	$\zeta 1$	NR1					びまん性
GluR χ	$\chi 1$	NR3A					
	$\chi 2$	NR3B					
GluR δ	$\delta 1$	$\delta 1$					内耳有毛細胞
	$\delta 2$	$\delta 2$					小脳プルキンエ細胞

* LTP †Morris water maze ‡Brainstem trigeminal complex ¶Open field test

D. 抗 NMDA 型 GluR 抗体の測定法

現在測定されている NMDA 型 GluR (NR) に対する抗体とその抗原認識部位を図 3 に示す。

- A) cell-based assay: 二種類のサブユニットを培養細胞表面に発現させて、実際の神経細胞表面と同じ複合体構造を作らせて抗原とする抗 NMDA 型 GluR 複合体抗体 (狭義の抗 NMDAR 抗体)、2 の [GluN1 (NR1) +GluN2B] を発現させた HEK 細胞を抗原とする抗体は、NR1 and or NR2B の細胞外ドメインを抗原とする抗体である。
- B) サブユニット分子全長を抗原としてイムノブロットで判定する抗体。3 の抗 GluRe2 (NR2B) 抗体は、GluRe2 全長分子内のどこかを抗原とする抗体である。
- C) 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て用い、ELISA で検出する抗体。6 の抗 NR2B-NT2 抗体は、NR2B 分子の細胞外 N 末のペプチドを抗原とする抗体である。

A) Cell-based assay

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

B) Immunoblot assay

3. whole molecule of GluN2B(NR2B)

C) ELISA

4. GluN1(NR1)-NT
5. GluN1(NR1)-CT
6. GluN2B(NR2B)-NT2
7. GluN2B(NR2B)-M3-4
8. GluN2B(NR2B)-CT

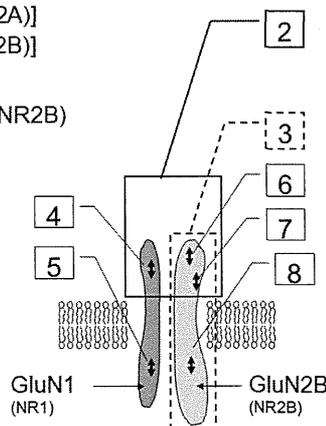


図 3. 抗 NMDA 型グルタミン酸受容体抗体検出のための抗原部位

E. NHALE と抗 GluR ϵ 2 抗体(イムノブロット法)

血清中抗 GluR ϵ 2 抗体 (IgG または IgM) は、急性期から慢性期において NHALE の約 60%に見られ、髄液中抗 GluR ϵ 2 抗体は急性期の約 50%、回復期の約 40%、慢性期の約 30%の症例に見られ、陽性率は次第に低下した (図 4-C)。髄液中の抗 GluR ϵ 2 抗体は急性期でもかなり早い時期に出現した。

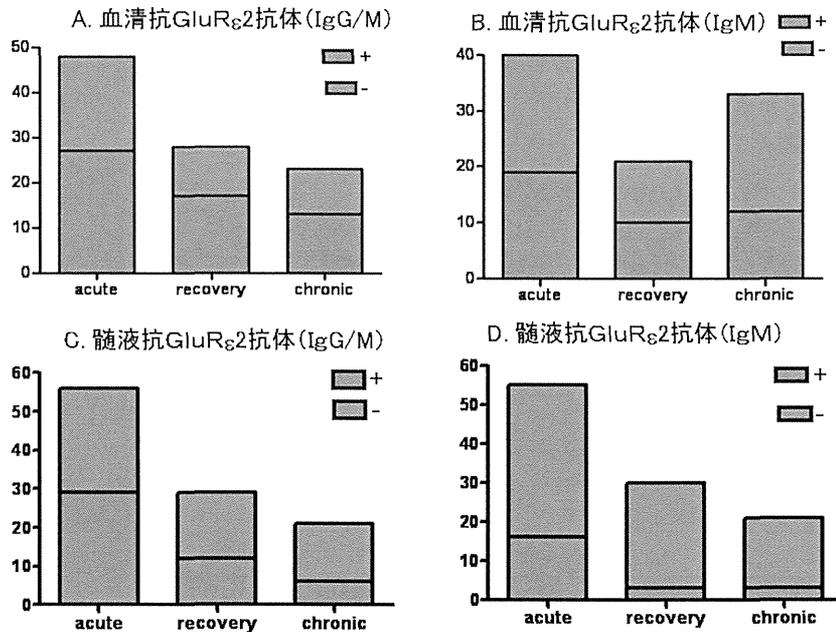
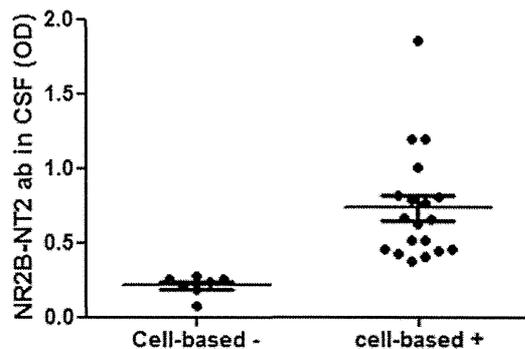


図 4. 全長 GluR ϵ 2 分子を抗原とする抗 GluR ϵ 2 抗体

F. Cell-based assay と ELISA による髄液抗 NMDA 型 GluR 抗体の比較

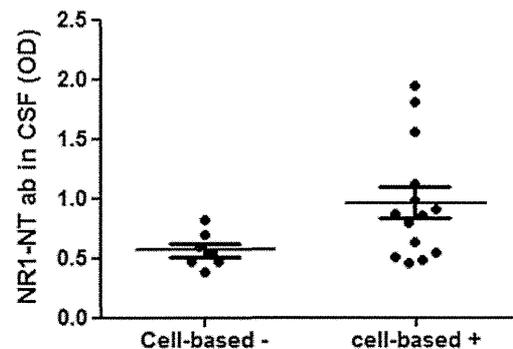
Dalmau らによる cell-based assay で抗 NMDA 受容体複合体抗体陽性 19 検体、陰性 7 検体の髄液について、我々の ELISA で抗 NR2B-NT2 抗体を測定すると、cell-based assay 陽性群は有意に陰性群に比べて ELISA 値が高値であり、抗 NR1-NT 抗体についても cell-based assay 陽性群は有意に陰性群に比べて ELISA 値が高値であった (図 5)。抗 NR1-NT 抗体は cell-based assay 陽性群の 5/14 検体で cell-based assay 陰性群と同等の値であったが、これらの検体では抗 NR2B-NT2 抗体は明らかに高値であり、抗 NR2B 抗体のみを有する可能性がある。

A. 抗NR2B-NT2抗体



Mann Whitney test, $p=0.0001$

B. 抗NR1-NT抗体



Mann Whitney test, $p=0.0335$

図 5. Cell-based assay と ELISA による髄液抗 NMDA 型 GluR 抗体の比較

G. NHALE と抗 GluRε2 (NR2B) 抗体、抗 GluRε2 (NR2B) 抗体 (ELISA 法)

ELISA による抗 NMDA 型 GluR 抗体の半定量では、髄液抗 NR2B 抗体が N 末ドメイン、M3-4 間ドメイン、C 末ドメインに対するエピトープを有し、幅広い領域に対して抗体が産生されていることが判明した (図 6-A)。髄液抗 NR2B 抗体は発病から 40 日ほど経過すると低下する経過が推定された (図 6-B)。髄液抗 NR1 抗体も N 末ドメイン、C 末ドメインに対するエピトープを有し、幅広い領域に対して抗体が産生されていた (図 6-C)。発病初期抗体値は分布が広く、この抗体が関与していない症例も含まれていることを示唆し、40 日ほど経過すると低下する経過が推定された (図 6-D)。

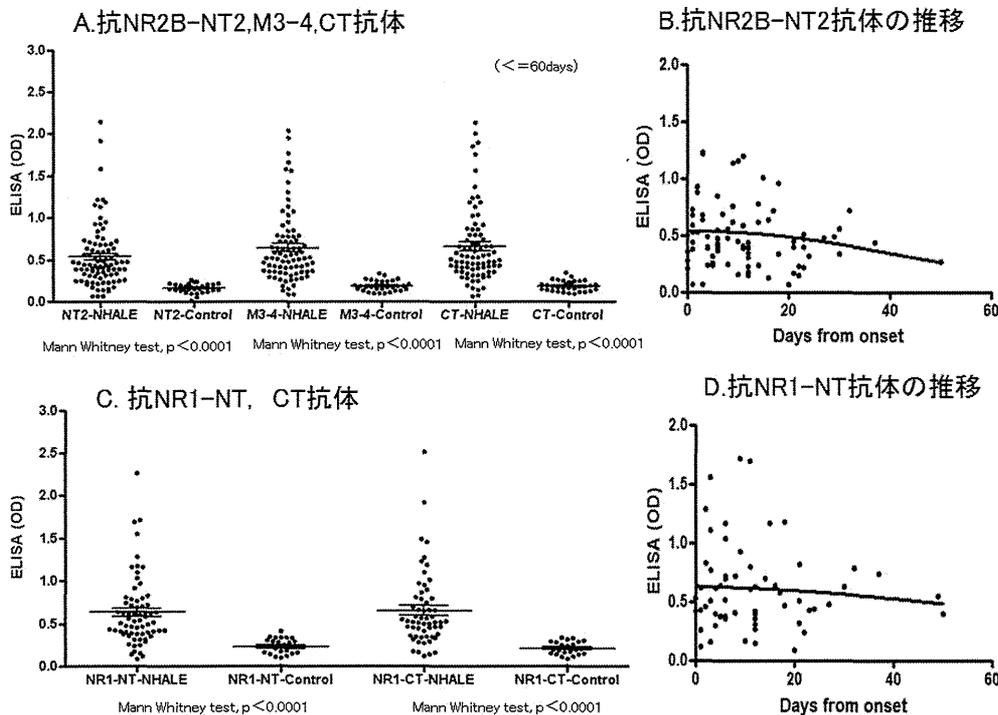


図 6. 髄液抗 NMDA 型 GluR 抗体 (ELISA) のエピトープと推移

H. 抗 NMDA 型 GluR 抗体の病態意義

Dalmau らは、患者血清中の NMDA 型 GluR 複合体抗体は NMDA 型 GluR を internalization (細胞内取りこみ) させることを報告した (図 7)。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。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いる (Takano, Mori, Takahashi, et al., *Neurosci Res*, 2011 Nov;71(3):294-302)。 (図 8)

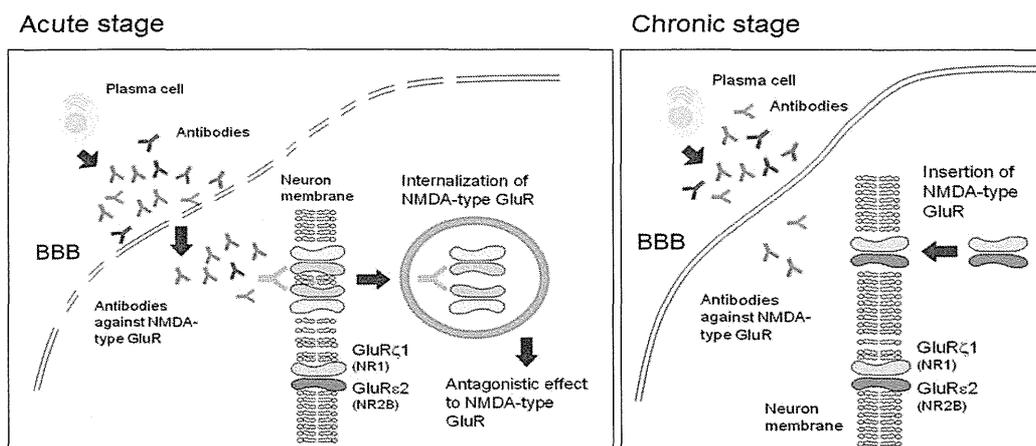
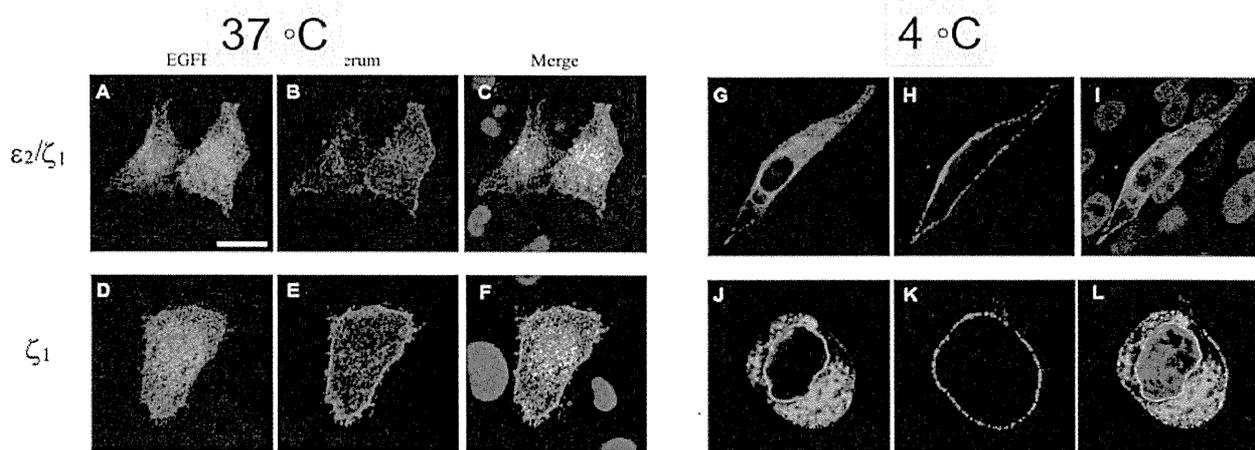


図 7. 抗 NMDA 型 GluR 抗体と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の病態仮説



The ϵ_2/ζ_1 - (A-C and G-I) and ζ_1 - (D-F and J-L) subunit-transfected CHO cells were incubated with patients' serum (1:200) at 37°C (A-H) or at 4°C (G-L) for 1h, then fixed and observed by confocal laser microscopy. The fluorescence signal of EGFP (green, A, D, G and J), and the immunofluorescence signals of the antibody in the serum (magenta, B, E, H and K) samples from patients were detected and merged with the signal of DAPI (blue, C, F, I and L). Scale bars: 25 μm (for interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of the article).

図8. 抗NMDA型GluR抗体とによる温度依存性内在化 Takano, Mori, Takahashi, et al., *Neurosci Res*, 2011 Nov;71(3):294-302。

I. まとめと考察

血液中にできた抗GluR ϵ_2 抗体は、血液脳関門の破綻などにより中枢神経系に至り、何らかの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の濃度が低下、症状回復する可能性を考えている。髄液抗GluR ϵ_2 抗体はNHAEの診断マーカーではなく、Rasmussen症候群などの自己免疫が関与する疾患でも検出され、GluR自己免疫の関与を示唆する病態マーカーである。抗NMDA型GluR複合体抗体(Dalmau抗体)についても、急性辺縁系脳炎以外に、てんかん、クロイツフェルト・ヤコブ病(Creutzfeldt-Jakob disease: CJD)などで見つかるようになっている。

参考文献：

1. Takahashi Y., et al. Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. *Neurol.* 2003; 61(7): 891-896. (イムノブロット測定方法など)
2. Dalmau J, et al., Paraneoplastic Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis Associated with Ovarian teratoma, *Ann Neurol* 2007; 61: 25-36. (NHAE-OTでのDalmauの抗NMDA受容体複合体抗体)
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 ϵ_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)

資料 10. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症における髄液サイトカイン解析-20100728-

A. 検討対象

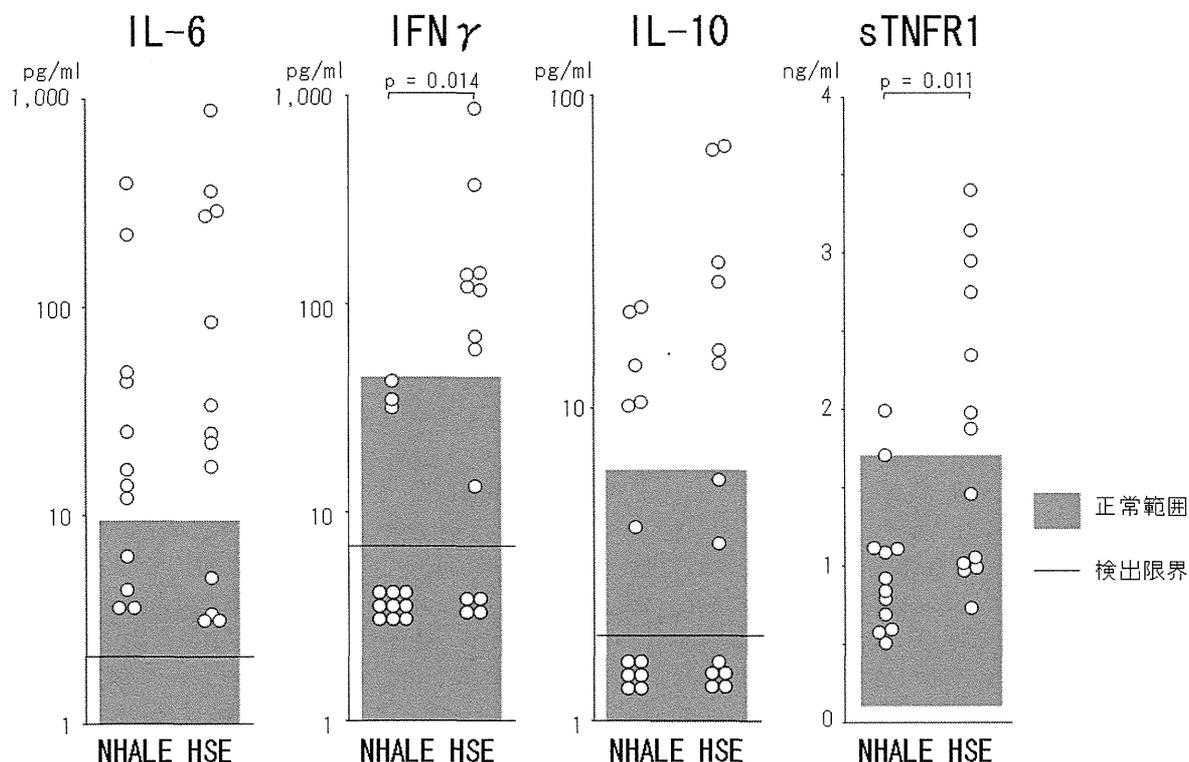
非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症 (NHALE) 12 例と、疾患コントロール群として単純ヘルペス脳炎 (HSE) 13 例について髄液サイトカイン解析の結果を示す。

B. 髄液サイトカインの測定方法

急性期に採取し凍結保存した髄液検体を用い、interferon γ (IFN γ)、tumor necrosis factor- α (TNF- α)、interleukin-2 (IL-2)、IL-4、IL-6、IL-10 を cytometric bead array で、soluble TNF receptor 1 (sTNFR1) を ELISA 法で測定した。

C. NHALE と HSE の髄液サイトカインプロフィール

NHALE 群の IL-6、IL-10 および HSE 群の IL-6、IL-10、IFN γ 、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 γ 、sTNFR1 値が後者で有意に高値だった (IFN γ : $p = 0.014$; sTNFR1: $p = 0.011$)。IL-6、IL-10 値は両群間で有意差を認めなかった。TNF- α 、IL-2、IL-4 値は両群とも有意な上昇を認めなかった。



D. 考察

両者とも炎症性サイトカインである IL-6 と抗炎症性サイトカインである IL-10 の有意な上昇を認め、中枢神経系内での炎症の存在を示唆した。ウイルスの中枢神経系への直接侵襲であるウイルス性髄膜炎や HSE では髄液中 IFN γ の上昇を高頻度に認めるが、ウイルスの中枢神経系への直接侵襲ではないインフルエンザ脳症、溶血性尿毒症症候群脳症、急性散在性脳脊髄炎、けいれん重積型急性脳症などにおいて、髄液中 IFN γ の上昇がないことを報告しており、NHALE はウイルス主体の病態でないことが示唆された。組織障害性の強い炎症性サイトカインである TNF- α の真の生物学的活性

を示すとされる sTNFR1 値は画像上も組織破壊が顕著な HSE 群で上昇し、NHALE 群では上昇を認めなかった。NHALE 群で髄液 sTNFR1 値の上昇を認めなかったことは組織破壊が顕著でないことを示唆し、HSE 群に比し予後が良好なこととの関連が考えられた。

参考文献：

1. Asaoka K, Shoji H, Nishizaka S, Ayabe M, Abe T, Ohori N, Ichiyama T, Eizuru Y. Non-herpetic acute limbic encephalitis: cerebrospinal fluid cytokines and magnetic resonance imaging findings. *Intern Med* 2004; 43: 42-8.
2. Ichiyama T, Hayashi T, Furukawa S. Cerebrospinal fluid concentrations of soluble tumor necrosis factor receptor in bacterial and aseptic meningitis. *Neurology* 1996; 46: 837-8.
3. Matsubara T, Matsuoka T, Katayama K, Yoshitomi T, Nishikawa M, Ichiyama T, Furukawa S. Mononuclear cells and cytokines in the cerebrospinal fluid of echovirus 30 meningitis patients. *Scand J Infect Dis* 2000; 32: 471-4.
4. Ichiyama T, Maeba S, Suenaga N, Saito K, Matsubara T, Furukawa S. Analysis of cytokine levels in cerebrospinal fluid in mumps meningitis: comparison with echovirus type 30 meningitis. *Cytokine* 2005; 30: 243-7.
5. Ichiyama T, Shoji H, Kato M, Sawaishi Y, Ozawa H, Matsubara T, Furukawa S. Cerebrospinal fluid levels of cytokines and soluble tumor necrosis factor receptor in acute disseminated encephalomyelitis. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 133-7.
6. Ichiyama T, Morishima T, Isumi H, Matsufuji H, Matubara T, Furukawa S. Analysis of cytokine levels and NF- κ B activation in peripheral blood mononuclear cells in influenza virus-associated encephalopathy. *Cytokine* 2004; 27: 31-7.
7. Ichiyama T, Suenaga N, Kajimoto M, Tohyama J, Isumi H, Kubota M, Mori M, Furukawa S. Serum and CSF levels of cytokines in acute encephalopathy following prolonged febrile seizures. *Brain Dev* 2008; 30: 47-52.
8. Shiraishi M, Ichiyama T, Matsushige T, Iwaki T, Iyoda K, Fukuda K, Makata H, Matsubara T, Furukawa S. Soluble tumor necrosis factor receptor 1 and tissue inhibitors of metalloproteinases-1 in hemolytic uremic syndrome with encephalopathy. *J Neuroimmunol* 2008; 196: 147-52.
9. Ichiyama T, Hayashi T, Nishikawa M, Furukawa S. Cerebrospinal fluid levels of soluble tumor necrosis factor receptor in acute encephalitis. *J Neurol* 1996; 243: 457-60.
10. Ichiyama T, Nishikawa M, Yoshitomi T, Hayashi T, Furukawa S. Tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β and interleukin-6 in cerebrospinal fluid from children with prolonged febrile seizures. Comparison with acute encephalitis/encephalopathy. *Neurology* 1998; 50: 407-11.
11. Ichiyama T, Isumi H, Ozawa H, Matsubara T, Morishima T, Furukawa S. Cerebrospinal fluid and serum levels of cytokines and soluble tumor necrosis factor receptor in influenza virus-associated encephalopathy. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 59-61.
12. Ichiyama T, Shoji H, Takahashi Y, Matsushige T, Kajimoto M, Inuzuka T, Furukawa S. Cerebrospinal fluid levels of cytokines in non-herpetic acute limbic encephalitis: comparison with herpes simplex encephalitis. *Cytokine* 2008; 44: 149-153.

資料 11. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症 (NHALE) における血液脳関門機能 -20100728-

—血清 metalloproteinase-9 (MMP-9) と tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) の動態—

A. 検討対象

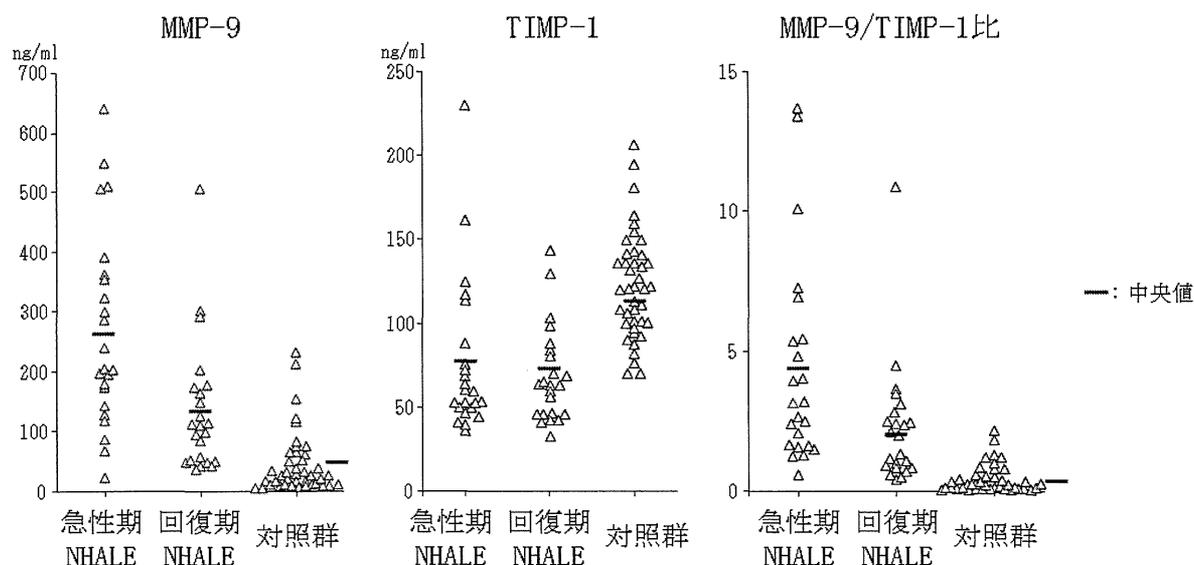
非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症 (NHALE) 23 例 (男性 6 例、女性 17 例; 15~79 歳、中央値 32 歳) と正常対照群として健康成人 41 例 (男性 5 例、女性 36 例; 15~78 歳、中央値 39 歳)。

B. 血清 matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) 及び tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) の測定

急性期および回復期 (21~247 病日、中央値 94 病日) における血清 MMP-9、TIMP-1 値を ELISA 法で測定した。

C. 血清 MMP-9 と TIMP-1 の動態

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 (ともに $p < 0.001$)。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 ($p < 0.001$)。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、回復期で有意に低下したが ($p = 0.004$, $p = 0.014$)、TIMP-1 値は有意差がなかった。



D. 考察

MMP-9 は脳の血管基底膜の主要構成成分であるコラーゲン IV を分解する。一方、TIMP-1 は MMP-9 活性を阻害する。従って血液脳関門に対し、MMP-9 は攻撃因子、TIMP-1 は防御因子である。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。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。また急性期だけでなく回復期でも血清 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た。

参考文献：

1. Ichiyama T, Takahashi Y, Matsushige T, Kajimoto M, Fukunaga S, Furukawa S. Serum matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in non-herpetic acute limbic encephalitis. *J Neurol* 2009; 256: 1846-1850.

資料 12. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症の神経病理所見-20100728-

A. MRI で大脳に異常のみられない症例の剖検脳での所見(図 1)

1. 肉眼的には、大脳の表面や剖面では明らかな異常はみられない。
2. ホルマリン固定パラフィン包埋切片でのヘマトキシリン・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(図 1A)。海馬領域を中心に小血管周囲にリンパ球浸潤がみられるが(図 1B 矢印)、出現しているリンパ球はB細胞優位と報告されている。
3. 海馬領域を含め、大脳皮質や基底核にはCD68 陽性のマクロファージが多数出現しているが(図 1C)、同部位には GFAP(glial fibrillary acidic protein)陽性の星状細胞の増生はほとんどない(図 1D)
4. IgG の沈着がみられるが、補体の沈着はないと報告されている(文献 4)。

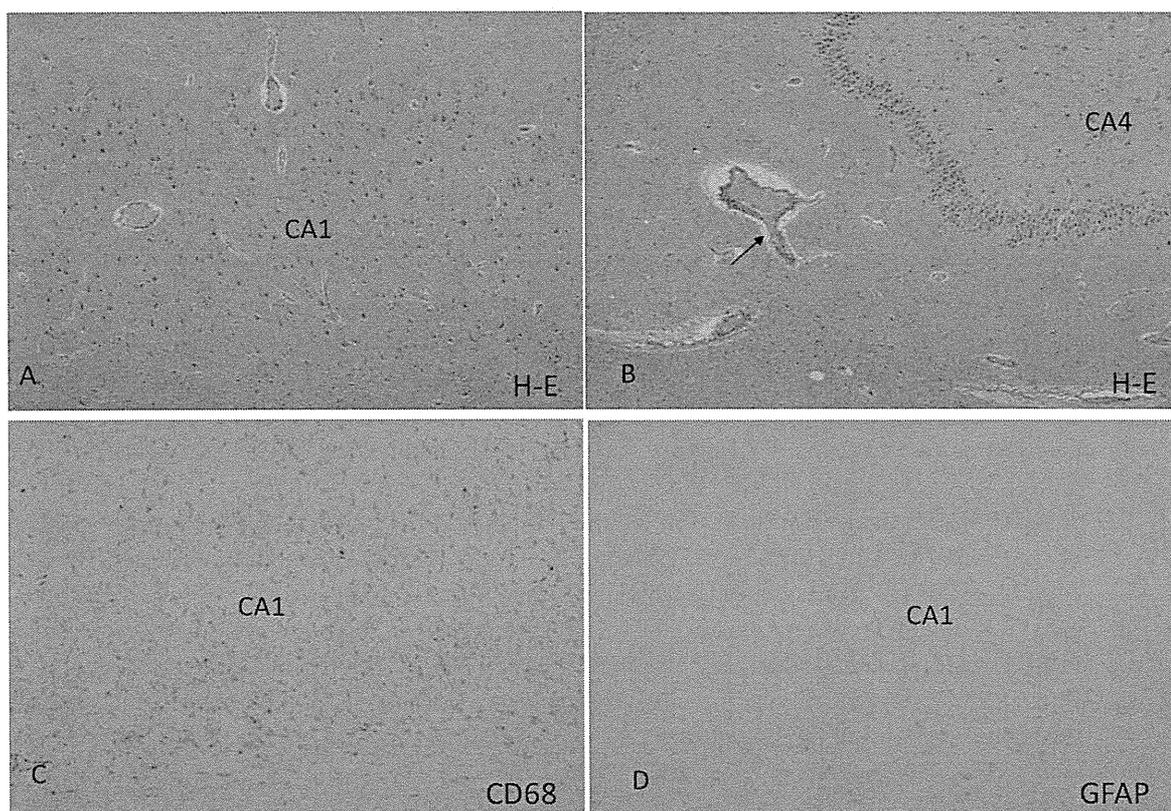


図 1. A-D : 海馬領域. A, C, D は隣接切片.

大脳, とくに海馬領域での広範なマクロファージの活性化と, 小血管周囲の軽度のリンパ球浸潤が主な所見であり, 神経細胞の変性・壊死像は目立たない.

B. MRI で辺縁系に病変がみられる症例の剖検例での所見(図 2)

1. 肉眼的には、大脳表面や断面では明らかな異常はみられない。
2. 海馬領域では CA1 領域を中心に神経細胞の変性・壊死像，星状細胞の増生(図 2A)，小血管周囲の軽度のリンパ球浸潤がみられ，CD68 陽性のマクロファージの浸潤も著明である(図 2B)。
3. その他 MRI で病変のみられた部位にも星状細胞の増生，CD68 陽性のマクロファージの浸潤が多数みられる。

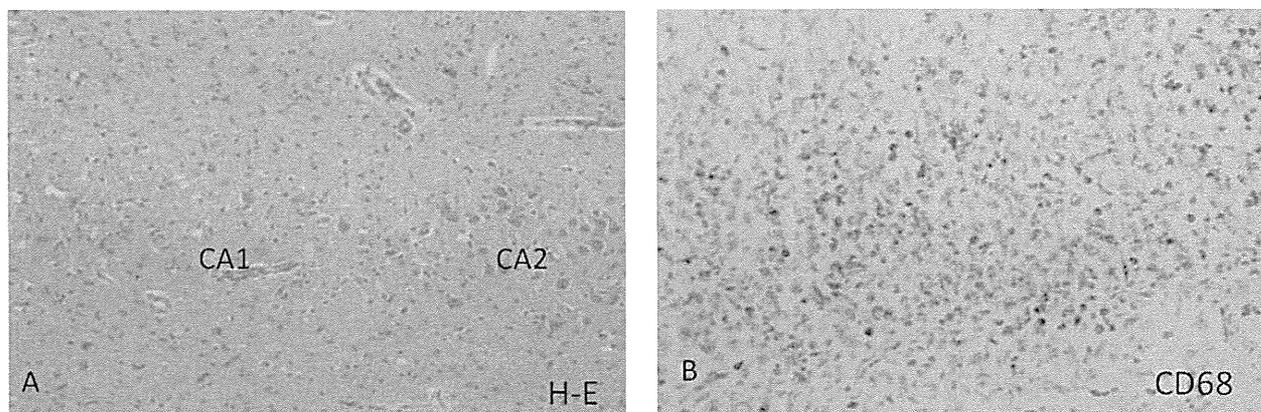


図 2. A と B は隣接切片。

比較的海馬の CA1 領域に局限した神経細胞の変性・壊死性病変，星状細胞の増生，CD 68 陽性のマクロファージの浸潤が主体である。CA2 領域の神経細胞は比較的良好に残存しており，海馬の虚血性病変との類似性がみられ，けいれん重積による影響も否定できない。

参考文献

- 1) Mochizuki Y, Mizutani T, Isozaki E, Ohtake T, Takahashi Y: Acute limbic encephalitis: A new entity? *Neurosci Lett* 2006; 394: 5-8.
- 2) Okamoto K, Yamazaki T, Banno H, Sobue G, Yoshida M, Takatama M: Neuropathological studies of patients with possible non-herpetic acute limbic encephalitis and so-called acute juvenile female non-herpetic encephalitis. *Intern Med* 2008; 47: 231-236.
- 3) Maki T, Kokubo Y, Nishida S, Suzuki H, Kuzuhara S: An autopsy case with non-herpetic acute limbic encephalitis (NHAE). *Neuropathology* 2008; 25: 521-525.
- 4) Tüzün E, Zhou L, Baehring JM, Bannykh S, Rosenfeld MR, Dalmau J: Evidence for antibody-mediated pathogenesis in anti-NMDAR encephalitis associated with ovarian teratoma. *Acta Neuropathol* 2009; 118: 737-743.

資料 13. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症の予後 -20090620-

A. 検討対象：非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症（NHALE）

抗 GluR 抗体測定目的で臨床情報ならびに血清・髄液などの検体送付を受けた急性脳炎・脳症関連 541 症例から、腫瘍合併例、再発例、慢性例、膠原病合併例、インフルエンザ脳症、単純ヘルペスウイルス PCR 陽性例などを除き、辺縁系症状で神経症状が始まった 15 歳以上の NPNHALE 86 例を対象とした。

B. 予後の判定方法

ADL 予後は Barthel score (20 点満点) (表 1) で、てんかん発作 (4 点満点)、精神症状 (2 点満点)、知的障害 (5 点満点)、記憶障害 (2 点満点)、運動障害 (3 点満点) の予後は、表に示すそれぞれのスコアで、急性期病院退院時あるいは最終観察時に評価した (表 2)。スコアが満点でない場合を後遺症ありとした。

C. 後遺症の実態

ADL 障害は 33.3%に、てんかん発作は 36.2%に、精神症状は 26.3%に、知的障害は 39.7%に、運動障害が 31.0%に見られ、これらの後遺障害の頻度は約 30%であった。一方、記憶障害は 63.2%に見られ、他の障害に比べて高頻度であった。(ヘルペス脳炎では 30-40%の症例が社会復帰できるとされている)

障害の程度をスコアの平均 (平均±SD) (平均/満点%) で評価すると、ADL (20 点満点) = 17.8 ± 4.7 (89%)、てんかん発作 (4 点満点) = 3.4 ± 0.9 (85%)、精神症状 (2 点満点) = 1.7 ± 0.6 (85%)、知的障害 (5 点満点) = 4.1 ± 1.4 (82%)、記憶障害 (2 点満点) = 1.2 ± 0.8 (60%)、運動障害 (3 点満点) = 2.5 ± 0.9 (83%) であった。ADL 障害、てんかん発作、精神症状、知的障害、運動障害の程度は、約 80%程度のレベルに障害されているが、記憶は約 60%のレベルまで障害されており、成人 NHALE の後遺症では、記憶障害の頻度ならびに程度が、他の後遺症に比べて高度であることが特徴である。

表1. Barthel indexによる基本的ADL評価

合計20点満点

機能	各スコアと状態							
1. 排便	0	失禁・おむつ	1	ときどき失敗(1週間1回程度)	2	自立		
2. 排尿	0	失禁・おむつ、またはカテーテルが必要(カテーテルを自分で処理できない)	1	ときどき失敗(24時間1回以下)	2	自立(1週間以上にわたり1度も失敗がない)		
3. 洗顔	0	洗顔、整髪、歯磨き、髭剃りに介護が必要	1	自立(用具の準備してもらってよい)				
4. 便器の使用	0	全介助	1	部分介助	2	自立(下着を脱いだり下ろしたりできる、自分で拭ける、下着を上げたり着たりできる)		
5. 食事	0	全介助(口の中まで運んでもらう、あるいはまなかなか飲み込むことができない、経管栄養)	1	部分介助(おかずを細かく切ったり、バターをぬったり、その他食べやすいようにしてもらえば、自分で食べることまでできる)	2	自立(食事は用意してもらってよい)		
6. 起居・移乗	0	起居不能(座位バランスがとれない)	1	全介助だが、座位はとれる(1, 2人の介助を必要とする)	2	部分介助(1人で簡単に介助ができる、または監視・指示が必要)	3	自立(監視・指示なしに自分でベットから椅子に移れる、またはその逆も可能)
7. 歩行	0	歩行不可能	1	介助必要だが、曲がり角もうまく曲がれる	2	1人の介助で歩行可(監視・指示または身体を支えてもらう)	3	独歩可(補助具を使用してもよい、監視・指示は不要)
8. 更衣	0	全介助	1	介助必要だが、半分以上は自分でできる(ボタン・チャック等)	2	自立(ボタンかけ、チャック、紐を結ぶことなども可能)		
9. 階段	0	不可能	1	介助必要(監視・指示・身体を支えてもらう、昇降装置を使用するなど)	2	昇降自立(歩行のための補助具を使用してもよい、監視・指示は不要)		
10. 入浴	0	介助	1	自立(監視なしに浴槽に出入りでき、1人で体を洗える、監視・介助なしにシャワーが浴びられる)				

表2. てんかん発作・精神症状・知的障害・記憶障害・運動障害後遺症の評価基準

後遺症	各スコアと状態											
てんかん発作	0	日単位：毎日発作がある	1	週単位：週に数回発作がある	2	月単位：月に数回発作がある	3	年単位：年に数回発作がある(数年に一回も含める)	4	発作はない		
精神症状	0	精神症状のため日常生活が自立困難	1	精神症状はあるが日常生活は自立可能	2	精神症状はない						
知的障害	0	最重度(IQ/DQ < 19)	1	重度(IQ/DQ = 34-20)	2	中等度(IQ/DQ = 49-35)	3	軽度(IQ/DQ = 69-50)	4	境界(IQ/DQ = 79-70)	5	正常(IQ/DQ ≥ 80)
記憶障害	0	記憶障害のため日常生活が自立困難	1	記憶障害はあるが日常生活は自立可能	2	記憶障害はない						
運動障害	0	四肢麻痺	1	障害があるが自力移動可能(はいはい・低い歩きなど)	2	支えなく歩行できるが走れない	3	運動障害はない				

資料 14. 橋本脳症の臨床的特徴 -20100728-

[疾患概念]慢性甲状腺炎(橋本病)に伴う自己免疫性脳症

[発症年齢]平均 58 歳 (19~87 歳) (20 歳台と 50 歳台に二峰性のピーク)

[性差]男性：女性 1:2~3 (橋本病では 1:20)

[脳症発症時の橋本病の既往]2 割強

[臨床病型]

急性脳症型 7 割 (辺縁系脳炎含む)

慢性精神失調型 2 割

その他の病型 1 割 (慢性純粋小脳失調, クロイツフェルト・ヤコブ病類似病型)

[精神・神経徴候]

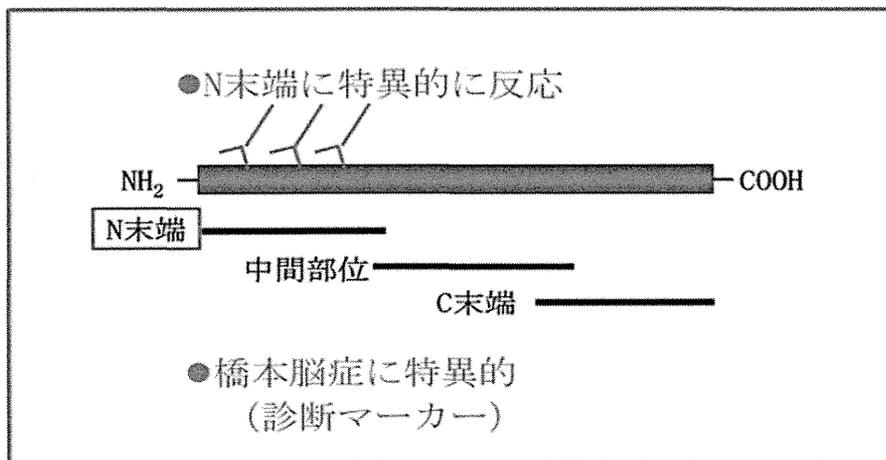
- ・出現し易い徴候：意識障害, けいれん, 認知症・精神症状, 振戦・ミオクローヌス
- ・出現しにくい徴候：末梢神経障害, 脊髄障害, 自律神経障害

[血液・髄液検査]

- ・抗甲状腺抗体：全例で陽性
- ・甲状腺機能：7 割は正常 (高度の機能低下・亢進は稀)
- ・髄液：半数で蛋白上昇. 細胞増多は稀

[抗 N 末端 α -エノラーゼ (NAE) 抗体]

- ・橋本脳症の 43%で陽性 (免疫学的多様性あり)
- ・疾患特異性は極めて高い (全長 α -エノラーゼに対する自己抗体は疾患特異性低い)
- ・解析法：ヒト培養細胞で発現・生成した遺伝子組み換え NAE を用いた免疫ブロット



[脳波]

異常頻度は極めて高い (9 割), 多彩な異常所見. 基礎波の徐波傾向が多いが, 鋭波や周期性突発波も出現)

[頭部 MRI]

異常頻度は低い (2 割程度). 時に, 血管炎, び慢性白質病変や辺縁系病変

[頭部血流 SPECT]

び慢性血流低下を呈することが多い(7 割)

[治療]

多くはステロイドが奏功する. 一部で, 免疫グロブリン大量療法や血漿交換が効果あり. ステロイド減量時の再燃予防のため免疫抑制剤 (アザチオプリンなど) の併用が一部で効果あり.

参考文献:

1. Yoneda M., et al., High prevalence of serum autoantibodies against the amino terminal of α -enolase in Hashimoto's encephalopathy. *J Neuroimmunol* 2007; 4: 185: 195-200.
2. 米田誠. 橋本脳症の診断と治療. *臨床とホルモン*2008 ; 56: 89-93.
3. 米田誠. Clinical Topic橋本脳症. *BIO Clinica* 2009; 24: 70-76.