

## 脳症の臨床特徴・自己抗体(抗グルタミン酸受容体抗体) ：小児科領域

高橋幸利<sup>1,2</sup>、高久保瞳<sup>1</sup>、西村成子<sup>1</sup>、高尾恵美子<sup>1</sup>、  
笠井理沙<sup>1</sup>、那須裕郷<sup>1</sup>、山口解冬<sup>1</sup>

【要旨】小児期脳症での抗NMDA型GluR抗体の関与を検討するために、2相性脳症(AESD)、痙攣重積で発病し单相性の経過をとる脳症(SCSE)、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎(NHALE)について、臨床症状、髄液所見、抗NMDA型GluR抗体等を比較検討した。重積で発病する小児期脳症の中で、早期発病のAESDでは抗NMDA型GluR抗体の関与は急性期に見られないが、幼児期発病のSCSEでは抗NMDA型GluR抗体の関与する症例の存在が示唆された。抗NMDA型GluR抗体を主体とするT細胞依存性の免疫介在性病態は年齢依存性があり、AESDの好発年齢帯の2歳前後では生じにくい、あるいは他の病態が先に起こる可能性がある。

Key words: NMDA型グルタミン酸受容体(NMDA-type Glutamate receptor), GluR  $\epsilon$  2 (NR2B), GluR  $\zeta$  1 (NR1), 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎(non-herpetic acute limbic encephalitis), 痙攣重積型脳症

### 【1次性脳炎・2次性脳炎】

小児の脳炎・脳症は、代謝異常によるものもあるが、多くは感染を契機として発病する。感染に関係する急性脳炎・脳症はさらに、ウイルスの中樞神経系への直接侵襲による狭義の脳炎=1次性脳炎(ヘルペス脳炎など)<sup>1)</sup>と、気道感染等に伴って駆動された免疫反応によって脳炎症状が起こる2次性脳炎(脳症)に分類される(表1)<sup>2)</sup>。2次性脳炎(脳症)は、ウイルス感染時(あるいはその直後)に脳炎症状を示すが、髄液中のウイルスPCR検査あるいは剖検脳組織解析によりウイルスの中樞神経系直接侵襲が否定される症例である。

### 【免疫応答と脳炎】

ウイルス感染で先ず始めに駆動される免疫は自然免疫(先天免疫)(innate immunity)で、マクロファージなどの食細胞、Natural killer cell(NK細胞)、補体などが中心的役割を担っていて、感染局

所で抗原非特異的に働いている(図1)。侵入したウイルスのDNAなどはToll like receptor 9(TLR9)に、ウイルス膜タンパクはTLR4に結合し自然免疫が駆動され、抗ウイルス作用のあるI型インターフェロン(IFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$ )や、炎症性サイトカインのTumor necrosis factor  $\alpha$ (TNF  $\alpha$ )などの分泌が誘導される。マクロファージの分泌するIL-12はNK細胞を活性化し、細胞傷害性T細胞と同じような機序で感染細胞をアポトーシスに導き、TNF  $\alpha$ は血管内皮を活性化したり発熱をもたらしたりする。TNF  $\alpha$ により感染局所のリンパ流が増大すると、抗原と抗原提示細胞である樹状細胞がリンパ流に乗ってリンパ組織に到達、抗原特異的ナイーブT細胞をエフェクター化し、獲得免疫が駆動される。抗原特異的エフェクターT細胞は抗原特異的B細胞を活性化し、抗体産生を誘導する。

感染免疫の関与が示唆される2次性脳炎(脳症)をその発病ステージと症状で分類すると、①発熱などの感染症状とほぼ同時に脳炎症状が出現するもの(インフルエンザ脳症など)、②発熱などの感染症状

1：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(〒420-8688 静岡県静岡市葵区漆山886番地) 2：岐阜大学医学部小児病態学

とほぼ同時に痙攣重積で発病し、その後数日して発作が群発し bright tree appearance と 言われる MRI 所見を呈する痙攣重積型脳症 (2相性脳症、AESD, Acute encephalopathy with prolonged febrile seizures and late reduced diffusion)<sup>3)</sup>、③発熱などの感染症状出現から数日後痙攣重積で発病するもの、④発熱などの感染症状出現から約1週

間後辺縁系症状で発病するもの (非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (non-herpetic acute limbic encephalitis, NHALE) など)、⑤感染終息後潜伏感染し、何年も経ってから再活性化により脳炎症状が出現するもの (幹細胞移植後辺縁系脳炎など) などが知られている (図1、表1)<sup>2)</sup>。①②の感染症状とほぼ同時に脳炎症状が出現するものは、時期的には自然免疫の作

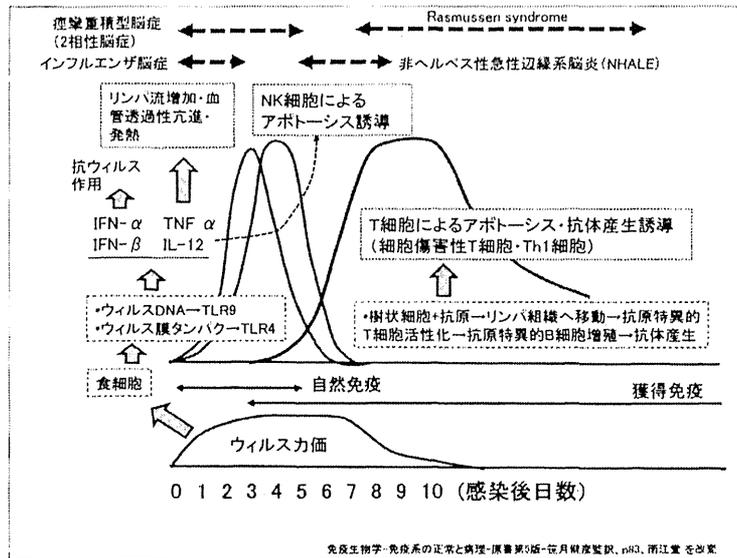


図1 ウィルス感染免疫と脳炎・脳症

ウィルス感染後に駆動される免疫機構を示す。NK 細胞、Natural killer cell; TLR、Toll like receptor; IFN、インターフェロン; TNF α、Tumor necrosis factor α; IL-12、interleukin-12、AESD、Acute encephalopathy with prolonged febrile seizures and late reduced diffusion.

表1 脳炎の病態分類と原因ウィルス・脳炎診断

分類	原因ウィルス・脳炎診断
<b>1次性脳炎</b>	
1. 血行感染	● ムンプス・ポリオ・エンテロウィルスなど ● HSV(新生児)
2. 末梢神経を上行	● HSV・VZV・狂犬病ウィルスなど
<b>2次性脳炎</b>	
1. サイトカインによる障害	● インフルエンザ脳症 ● HIV脳症など ● 2相性脳症(痙攣重積型脳症) ?
2. 細胞表面抗原に対する自己抗体による障害	● 非ヘルペス性急性性辺縁系脳炎 (抗NMDA型GluR抗体、抗VGKC関連蛋白抗体など) VGKC関連蛋白: LGI-1、CASPR2など ● 卵巣奇形腫合併急性性辺縁系脳炎 (抗NMDA型GluR抗体など) ● Bickerstaff型脳幹脳炎 (抗GQ1b抗体など) ● 傍腫瘍性辺縁系脳炎 (抗AMPA型GluR抗体、抗VGKC関連蛋白抗体など) ● 橋本脳症 (抗NAE抗体など)
3. 細胞内抗原に対する自己抗体による障害?	● 傍腫瘍性辺縁系脳炎 (抗Hu抗体など) ?
4. 細胞傷害性T細胞による障害	● Rasmussen症候群、傍腫瘍性辺縁系脳炎?
5. 不明、その他	● ADEM

HSV, Herpes simplex virus; VZV, Varicella zoster virus; HIV, Human immunodeficiency virus; NMDA, N-methyl-D-aspartic acid; GluR, glutamate receptor; NAE, N-terminal of α-enolase; AMPA, α-amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionate; ADEM, Acute disseminated encephalomyelitis.

用する時期の発病であり、TNF  $\alpha$  などのマクロファージ産生サイトカインやNK細胞の発病への関与が想定される。③ではNK細胞に加えてT細胞依存的な獲得免疫が駆動される時期であり、抗原特異的T細胞や特異抗体も関与する可能性がある。④のNHAEではT細胞依存的な獲得免疫が駆動される時期であり、NMDA型グルタミン酸受容体に対する抗体の関与が報告されている<sup>4-6)</sup>。

【グルタミン酸受容体】

グルタミン酸受容体 (GluR) は神経伝達物質であるグルタミン酸の受容体で、興奮性神経伝達に関与している。GluRにはイオンチャンネル型と代謝型が存在、イオンチャンネル型GluRは薬理的にN-methyl-D-aspartate (NMDA) 型とnon NMDA型に分類され、後者はalpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) 型とカイニン酸型に分類される<sup>7,8)</sup>。NMDA型GluRは、必須となるGluR  $\zeta$  1 (NR1) と、GluR  $\epsilon$  1-4 (NR2A-2D) あるいはGluR  $\chi$  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)構造をとり、イオンチャン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<sup>5,9)</sup>。GluRの生理的機能は多岐に渡るが、中枢神経系疾患の病態にもGluRは深く関与している<sup>5,10)</sup>。NMDA型GluRが中枢神経系疾患の病態に関与する機構には種々の病態が知られ、虚血性脳梗

塞などに見られる①NMDA型GluRの興奮毒性による関与、てんかんなどで見られる②NMDA型GluR発現量変化による関与、NHAEなどに見られる③NMDA型GluRに対する自己抗体による関与、Rasmussen症候群などに見られるNMDA型GluRが④細胞傷害性T細胞のターゲットとなる場合などである<sup>5)</sup>。

【抗 NMDA 型 GluR 抗体】

抗NMDA型GluR抗体は測定法により呼び方が異なり、サブユニットを抗原とする抗NR2B抗体(抗GluR  $\epsilon$  2抗体)(イムノブロット法、ELISA)、抗NR1抗体(抗GluR  $\zeta$  1抗体)(ELISA)と、NMDA型GluR複合体を抗原とする抗NMDAR抗体(抗NR複合体抗体)(cell-based assay)などがある。脳炎の抗NMDA型GluR複合体抗体は、シナプスなどのNMDAR複合体を細胞内へ内在化させることが分かっている<sup>11)</sup>、我々の研究ではNR1+NR2BからなるNMDA型GluR複合体のみならずNR1単独のNMDA型GluRもNHAE患者の血清で内在化が起こる<sup>12)</sup>。NMDA型GluR内在化は37度では起こるが4度では起こらない温度依存性の特徴を有している<sup>12)</sup>。抗NMDA型GluR抗体はこのように、抗NMDA型GluRを内在化させることにより、NMDA型GluR拮抗作用を示し、辺縁系症状、アポトーシス抑制などに関与する(図2)<sup>13)</sup>。

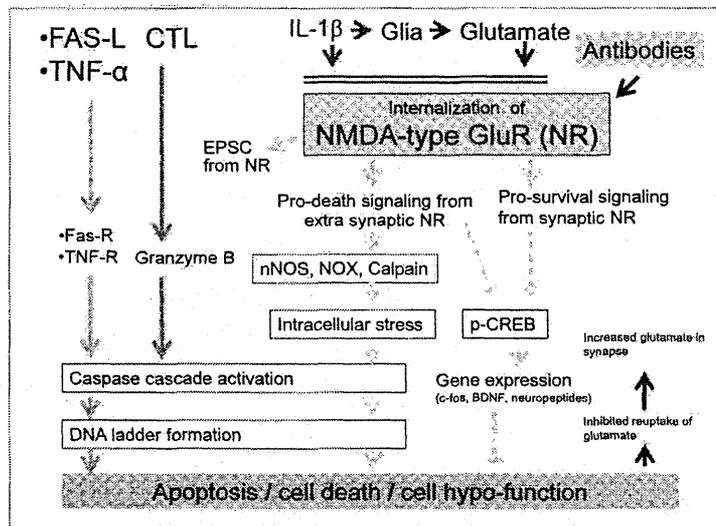


図2 NMDA型GluRを中心とした細胞死、細胞機能障害のメカニズム

FAS-L, FAS ligand; FAS-R, FAS receptor; TNF-  $\alpha$  , Tumor Necrosis Factor-  $\alpha$  ; TNF-R, Tumor Necrosis Factor receptor; CTL, cytotoxic T cell; EPSC, excitatory postsynaptic current; nNOS, neuronal nitric oxide synthase; NOX, nitrogen oxide; p-CREB, phosphorylated cAMP-Responsive-Element-Binding protein; BDNF, Brain-derived neurotrophic factor.

【小児期脳症の臨床特徴と抗 NMDA 型 GluR 抗体】

小児期の脳症には様々な臨床型があり、種々の観点から命名、分類されている。病原体からの命名（インフルエンザ脳症など）、発病症状からの命名（NHALE など）、臨床画像からの命名（AESD など）、臨床経過からの命名（AERRPS, acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures など）、自己抗体からの命名（抗 NMDAR 脳炎など）などがある。体系的な分類は難しいの

が現状で、未分類の脳症はかなり存在する。

今回、比較的臨床特徴がまとまる①痙攣重積（群発を含む）で発病し数日後に発作が群発する2相性脳症（AESD）（20例）、②痙攣重積（群発を含む）で発病し単相性の経過をとる脳症（SCSE）（インフルエンザに伴う症例などを除く）（23例）、③小児期に辺縁系症状で発病したNHALE（36例）について、臨床症状、髄液所見、抗 NMDA 型 GluR 抗体等を比較検討し、小児期脳症の臨床特徴と抗 NMDA 型 GluR 抗体の関与を考察した（図3）。

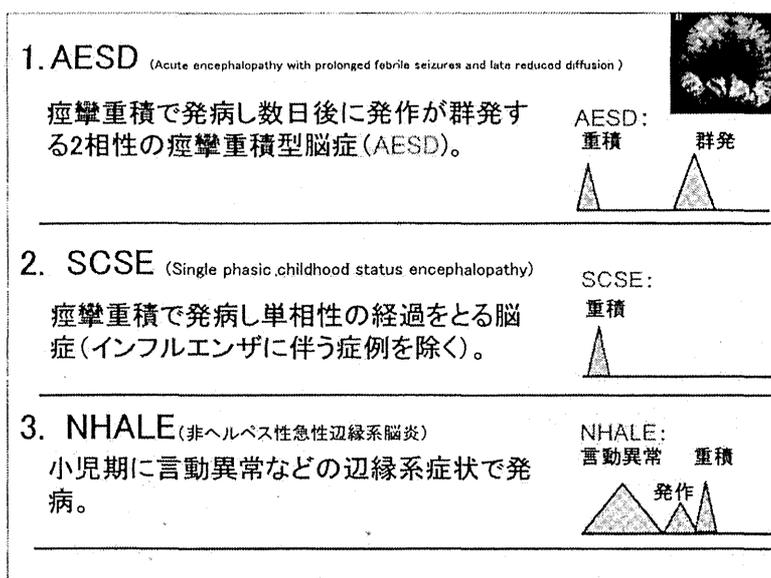


図3 小児期の急性脳症と臨床経過  
 検討した小児期脳症の3病型の臨床特徴を示す。

1. 臨床特徴

発病年齢（平均±SD）はAESD（2.3±1.8歳）<SCSE（6.6±4.0歳）<NHALE（9.5±3.6歳）の順で、AESDはSCSE、NHALEより有意に低年齢発病で（Mann Whitney test, p<0.0001）、SCSEはNHALEより有意に低年齢発病であった（Mann Whitney test, p<0.009）。SCSEではAESDに近い2-3歳の発病群とNHALEに近い10歳前後の群があった。

先行感染症のHHV6/7感染はAESDのみに見られ、NHALEでは先行感染症が認められない症例が、他の病型に比べて多かった。先行感染から神経症状出現までの日数（平均±SD）はAESD（0.9±1.3日）<SCSE（4.3±3.4日）<NHALE（6.0±4.0日）の順で、AESDはSCSE、NHALEより有意に日数が短かった（Mann Whitney test, p<0.0001）。SCSEではAESDに近い発熱1日後に重積で発病する症例と、発熱

5日くらいのNHALEに近い経過で発病する症例が混在していた。

初発神経症状はAESDでは90%が重積で、10%が群発、SCSEでは61%が重積で、39%が群発であった。SCSEの中にはNHALEの特徴である辺縁系症状を痙攣重積後の急性期に示す症例が7/23（39%）と、AESD（15%）より多かった。

2. 治療・予後

人工呼吸器はSCSE：10/23例、AESD：4/20例、NHALE：3/27例で発病から4日以内に使用され、パルス治療はAESD：12/17例、SCSE：17/22例、NHALE：13/22例で行われていた。ADL (Barthel score) はNHALEがAESDより有意によく（Mann Whitney test, p=0.0004）、認知機能予後もNHALEがAESDより有意によく（Mann Whitney test, p=0.005）、運動機能予後もNHALEがAESDより有意によく（Mann Whitney test, p=0.007）、急性期入院日数は

NHALEがAESDより有意に短かった (Mann Whitney test,  $p=0.03$ )。

3. 一般髄液検査値

髄液細胞数 (平均±SD /  $\mu$  l) (発病から5日以内) についてみると、AESD ( $2.9 \pm 5.3$ ) はSCSE ( $12.4 \pm 12.2$ )、NHALE ( $12.1 \pm 17.9$ ) より有意に少なかった (Mann Whitney test,  $p=0.02$ ,  $p=0.005$ )。発病6日以後NHALEでは10-20病日にかけて細胞数が高値を示す症例があった。

髄液蛋白濃度 (平均±SD mg/dl) (発病から5日以内) についてみると、AESD ( $18.5 \pm 13.1$ ) はSCSE ( $36.8 \pm 19.5$ )、NHALE ( $27.8 \pm 17.0$ ) より有意に低かった (Mann Whitney test,  $p=0.04$ ,  $p<0.05$ )。

髄液IgG濃度 (平均±SD mg/dl) についてみると、AESD ( $1.3 \pm 0.8$ )、SCSE ( $4.0 \pm 4.3$ )、NHALE ( $2.7 \pm 1.8$ ) で有意差はなかった。

4. 髄液抗NMDA型GluR抗体

初期のGluR  $\epsilon$ 2の細胞外ドメインN末に対す

る抗体 (抗NR2B-NT2抗体) (平均±SD、OD) (発病から5日以内) は、AESD ( $0.385 \pm 0.090$ )、SCSE ( $0.567 \pm 0.103$ )、NHALE ( $0.827 \pm 0.352$ ) で、NHALEではAESDに比べて有意に高値で、SCSEではAESDに比べて有意に高値であった (Mann Whitney test,  $p=0.03$ ,  $p=0.03$ ) (図4)。しかし経過とともに髄液抗NR2B-NT2抗体は、NHALEでは低下、AESDではわずかに上昇、SCSEではわずかに低下する特徴が推定された。初期のGluR  $\epsilon$ 2の細胞内ドメインC末に対する抗体 (抗NR2B-CT1抗体) は、NHALEで高く、経過とともに低下した。SCSEでは経過とともに増加する傾向が見られた。初期のGluR  $\zeta$ 1の細胞外ドメインN末に対する抗体 (抗NR1-NT抗体) は、AESD<SCSE<NHALEの順に高値で、SCSE・NHALEでは経過とともに低下する傾向が見られた。初期のGluR  $\zeta$ 1の細胞内ドメインC末に対する抗体 (抗NR1-CT抗体) はNHALEで高く、経過とともに低下した。SCSEでも経過とともに低下する傾向が見られた。

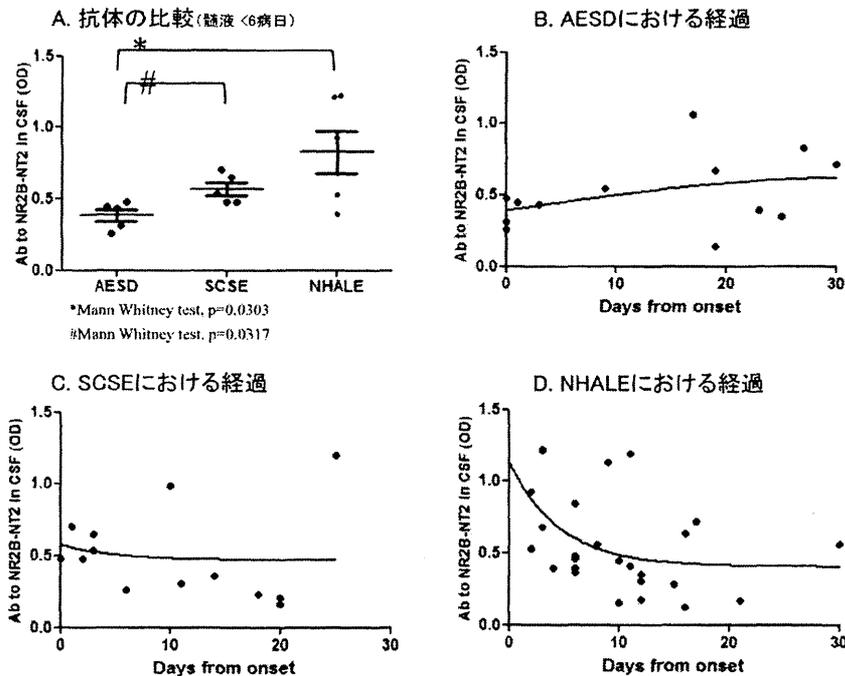


図4 髄液抗NMDA型GluR抗体

A. AESD, SCSE, NHALE症例の5病日以内の髄液中のGluR  $\epsilon$ 2の細胞外ドメインN末に対する抗体 (抗NR2B-NT2抗体) (OD)。B. AESDの経過と抗NR2B-NT2抗体、C. SCSEの経過と抗NR2B-NT2抗体、D. NHALEの経過と抗NR2B-NT2抗体。

AESD、痙攣重積 (群発を含む) で発病し数日後に発作が群発する2相性脳症；SCSE、痙攣重積 (群発を含む) で発病し单相性の経過をとる脳症 (インフルエンザに伴う症例などを除く)；NHALE、小児期に辺縁系症状で発病した脳症。

## 5. 考察

重積発作で発病する AESD と SCSE の特徴を、抗 NMDA 型 GluR 抗体が関与する NHALE との比較で考察する。AESD は 2 歳前後に感染から 1 日以内に発病、NHALE に比べて長期の入院、重度後遺症を来す。発病初期の髄液細胞数、髄液蛋白濃度、髄液 IgG 濃度は NHALE より低く、急性期抗 NMDA 型 GluR 抗体も NHALE より低い。回復期には抗 NMDA 型 GluR 抗体が高くなる症例があった。よって急性期病態は、NHALE に見られる抗 NMDA 型 GluR 抗体 + 血液脳関門破たんとは異なると推測される。AESD では、NHALE のように抗 NMDA 型 GluR 抗体による NMDA 型 GluR 複合体の内在化でアポトーシスを急性期に防ぐことができず<sup>13)</sup>、重度の後遺症が起ると推測する。

SCSE は 6 歳前後に感染から 4 日程度で発病し、重積後に 39% の症例で NHALE の初発症状である辺縁系症状が観察された。予後は NHALE に近く有意差はないが AESD より軽症と推測される。髄液細胞数、髄液蛋白濃度は AESD より高く、NHALE と同じレベルにあった。よって SCSE の中には、抗 NMDA 型 GluR 抗体などの自己抗体、血液脳関門破たんが関与している症例があるものと推測される。NHALE ほど急性期抗 NMDA 型 GluR 抗体が高くないために、NMDA 型 GluR 複合体の内在化による辺縁系症状が明らかでない可能性がある。

以上より、重積で発病する小児期脳症の中でも、早期発病の AESD と幼児期発病の SCSE では病態が異なり、後者の中には抗 NMDA 型 GluR 抗体介在性の症例の存在が示唆された。抗 NMDA 型 GluR 抗体を主体とする T 細胞依存性の免疫介在性病態は年齢依存性があり、AESD の好発年齢帯の 2 歳前後では生じにくい、あるいは他の病態が先に起こる可能性がある。

## 【結語】

小児領域の 2 次性脳炎（脳症）の急性期病態は、発病年齢が大きく関与している可能性があり、抗 NMDA 型 GluR 抗体を主体とする T 細胞依存性の免疫介在性病態は幼児期以降に成立可能なものかもしれない。今後さらなる研究が必要である。

## 【文献】

- 1) 小杉雅史、黒田康夫、ウィルス脳炎、Clinical Neuroscience、23(7) : 777-780, 2005.
- 2) 高橋幸利、伊藤智城、臼井大介、他、自己免疫が関わる脳炎・脳症、小児科、51(12): 1737-1748, 2010.
- 3) Takanashi J, Oba H, Barkovich AJ, et al., Diffusion MRI abnormalities after prolonged febrile seizures with encephalopathy. Neurology. 66(9): 1304-9, 2006.
- 4) 高橋幸利、久保田裕子、山崎悦子、他、ラスマッセン脳炎と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎、臨床神経学、48: 163-172, 2008.
- 5) 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、17(2): 245-255, 2009.
- 6) 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.
- 7) 森寿、グルタミン酸受容体チャンネルの構造と機能、生化学、2005; 77: 619-629.
- 8) Groc L, Heine M, Cousins SL, et al., NMDA receptor surface mobility depends on NR2A-2B subunits. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006; 103: 18769-18774.
- 9) 高橋幸利、最上友紀子、高山留美子、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。
- 10) 高橋幸利、池上真理子、向田壮一、小児疾患診療のための病態生理 2、てんかん、小児内科増刊号、41: 728-734, 2009.
- 11) Josep Dalmau, Eric Lancaster, Eugenia Martinez-Hernandez, et al., Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis, Lancet Neurol 10: 63-74, 2011.
- 12) Shiho Takano, Yukitoshi Takahashi, Hiroyuki Kishi, et al., Detection of autoantibody against extracellular epitopes of N-methyl-D-aspartate receptor

by cell-based assay, *Neurosci Res.* 71(3):  
294-302 2011.

- 13) 高橋幸利、山崎悦子、最上友紀子、他、脳炎  
と興奮毒性、細胞傷害性T細胞、  
*Neuroinfection*, 16 (1) : 96-104, 2011.

## 地震後急性発症し、精神病性障害と考えられた 抗 NMDA 受容体脳炎の12歳女兒例

小 泉 ひろみ\*      米 山 法 子\*      高 橋 ま や\*  
石 田 和 子\*      武 田      修\*      内 藤 信 吾\*\*  
水 俣 健 一\*\*      高 橋 幸 利\*\*\*

要旨：急性脳炎はその半数が原因不明であるが、近年腫瘍関連性の脳炎・脳症の報告が増加している。今回、我々は地震後に統合失調症様の症状で発症した抗 NMDA 受容体脳炎の12歳女兒例を経験した。抗 NMDA 受容体脳炎の多くは、卵巣奇形腫などの腫瘍に関連して何らかの感染症後に発症するが、本症例は地震がきっかけとなった。精神的ストレスの本症発症への関与を考察した。

Key Words：抗 NMDA 受容体脳炎，卵巣腫瘍，症候性精神病，精神的ストレス

### はじめに

急性発症をする精神病様症状は、統合失調症など精神疾患以外にも、脳炎・脳症などの身体的疾患でもしばしば見られる。急性脳炎・脳症の側から見ると、その多くは意識障害やけいれんなどで発症することが多いが、いわゆる大脳辺縁系を中心とする脳炎・脳症は意識レベルの低下やけいれんではなく意識の変容や精神症状が先行することが多い。辺縁系脳炎で有名なものはヘルペス脳炎であるが、最近腫瘍、特に卵巣の奇形腫に関連しておこる脳炎・脳症が知られてきている<sup>1)2)3)4)</sup>。

今回、我々は、地震という精神的な急性ストレスを受けた後に統合失調症様の精神症状で発症し、回復期に卵巣に奇形腫が発見され抗 NMDA 受容

体抗体を測定し、抗 NMDA 受容体脳炎 (N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis と診断した12歳女兒例を経験したので、報告する。

### 症 例

12歳 (中学校1年生) 女兒

主 訴：異常行動 (発症時)

家族歴：母方に精神疾患で通院中の親戚2名あり。

既往歴：小学校6年生の5月から、特に誘因なく不登校になっていた。「なんとなく周囲が変わった感じ」がして給食もいやになり、年間60日間学校を休んだ。

現病歴 (図1)：中学1年生の6月○日におこった比較的大きな地震の後まもなくから、突然怒ったり、泣いたり情動が不安定になり、夜眠らずに独語を発し、食事もとらなくなった (地震の日を「○」日として、その後の経過には「○+数字」日で標記する)。意味不明な歌や言語を発するようになり、入浴後に裸で外へ飛び出したり学校で

\* 市立秋田総合病院小児科

\*\* 市立秋田総合病院精神科

\*\*\* 国立静岡てんかん・神経医療センター臨床研究部小児科

火災報知機を鳴らすなどの異常な行動が増えてきたため、○+5日、家族に連れられ精神科病院を受診し入院となった。入院後、統合失調症の診断で抗精神薬が開始され、○+12日ころには、まったく飲食せず無言・無動になり流涎が多くなり、

抗精神薬の変更が行われた。○+20日より、38～39℃台の発熱あり、抗精神薬中止となった。○+24日、総合病院小児科へ転院し、髄液検査や頭部MRI検査などを受けたが特に異常所見なく（表1）、悪性症候群の疑いで元の精神科病院へ再度

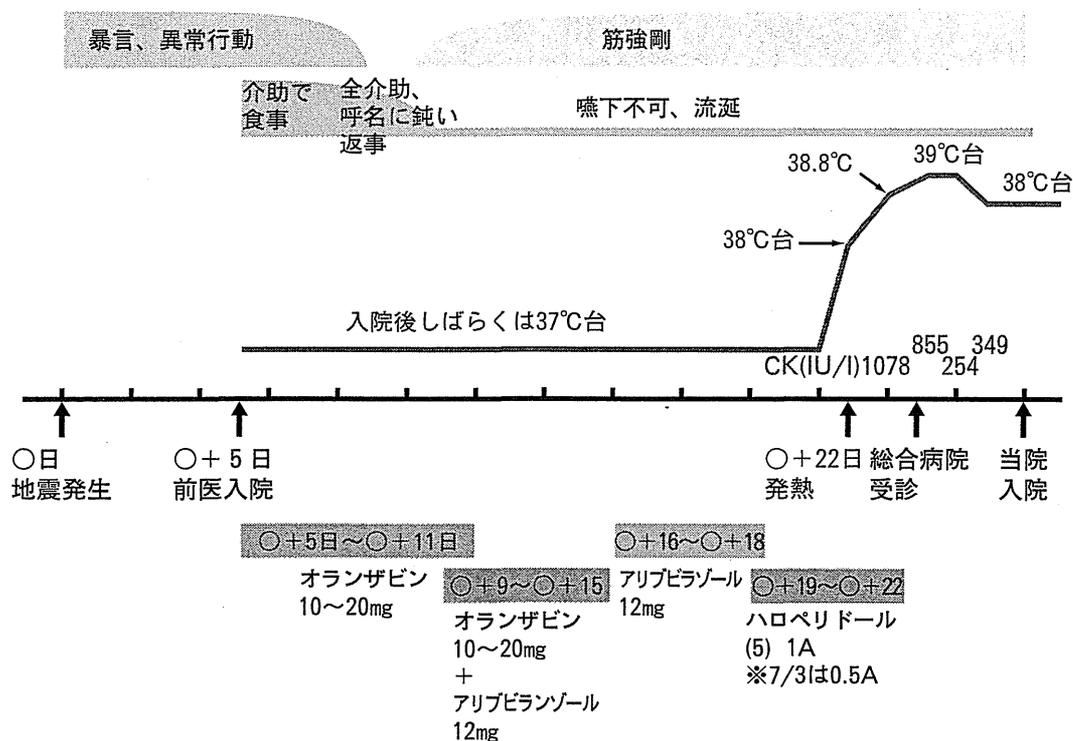


図1 当院入院までの経過

表1 前医での検査結果

血液, 生化学: ○+24日		髄液検査: ○+24日	
WBC	9,730 / $\mu$ l	髄液細胞数	7 / $\mu$ l
Hb	13.3 g/dl	髄液糖	68 mg/dl
Plt	$23.8 \times 10^4$ / $\mu$ l	髄液蛋白	30 mg/dl
CRP	2.9 mg/dl		
CK	565 IU/l		
INR	1.19		
Fbg	679 mg/dl		
FDP	$10 > \mu$ g/ml		
ATⅢ	121 %		
NH3	54 $\mu$ g/dl		
Glu	153 mg/dl		
尿検査:		頭部 MRI: ○+25日	
尿蛋白	(±)	特に異常所見なし	
尿潜血	(±)		
尿糖	(-)		
尿 WBC	(3+)		
沈渣	細菌無数		

転院となった。しかし、脳波結果から症候性精神病が疑われ、○+27日当科へ紹介入院となった。

現 症：身長149.4cm，体重62.0kg，呼吸24/分，脈拍128/分，SpO<sub>2</sub> 96%，体温38.0℃，胸腹部に異常所見なく皮膚に発疹なし。神経学的には，意識レベルはJCSで30，自発運動なし。開閉眼あるも痛み刺激に反応せず睫毛反射もなし。流涎あり。四肢は筋強剛の状態，腱反射の亢進はなし。その他，心拍や酸素飽和度が低下することが1日に4回程度あった。

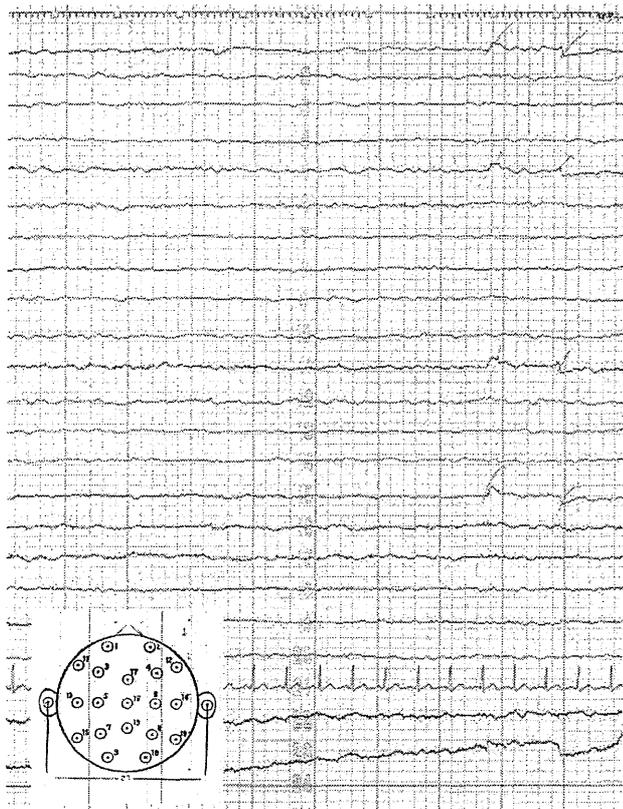
当科入院時検査結果（表2）：白血球数がやや上昇していること，血液生化学でCKがやや高めであること，NaとClがやや低い以外，一般検査で特記すべき異常所見はなかった。抗核抗体や血清のウイルス検査でも異常所見はなかった。

脳波検査（図2）：当科入院時（○+27日）の脳波であるが，全体に低電位で活動性が乏しく，活動の中心がδ波であった。

入院後経過（図3）：入院後，ヘルペス脳炎が否定できないためアシクロビルを使用した。入院翌日，呼びかけで眼球を動かすようになったため，ステロイド等の使用はおこなわなかった。脈拍や酸素飽和度の低下も徐々にみられなくなった。ゆっくりではあるが自発活動が増えて，○+45日ころには自力での歩行も可能になった。回復期には興奮してあばれたり性的な本を好んだりする時期もあったがこれも徐々に改善し，○+129日退院となった。その後，精神症状は再燃することはないものの不登校の状態が続いたが，現在は高校へ進学し通学している。

表2 当科入院時検査結果（○+27日）

血液一般：		生化学：	
WBC	14,400 / μl	AST	31 U/l
STAB	0.0 %	ALT	33 U/l
SEG	86.0 %	LDH	266 U/l
EOS	0.1 %	γ GTP	98 U/l
BAS	0.0 %	CK	576 IU/l
MON	3.0 %	BB	1 %
LYMP	10.0 %	MB	2 %
RBC	449 × 10 <sup>4</sup> / μl	MM	97 %
Hb	13.3 g/dl	T-bil	0.7 mg/dl
Plt	19.2 × 10 <sup>4</sup> / μl	T-chol	108 mg/dl
血沈(2 h)：	90(104) mm/hr	BUN	7.5 mg/dl
尿一般：		UA	3.1 mg/dl
尿蛋白	(±)	Cre	0.37 mg/dl
尿潜血	(±)	Na	131 mEq/l
尿糖	(-)	K	4.6 mEq/l
沈渣	細菌(1+)	Cl	96 mEq/l
ミオグロビン	13ng/ml	Ca	9.0 mg/dl
血清：		P	3.7 mg/dl
単純ヘルペスウイルス		CRP	0.92 mg/dl
IgG (EIA)	+	Glu	118 mg/dl
IgM (EIA)	-	TP	7.2 g/dl
麻疹ウイルス		Alb	3.5 g/dl
IgG (EIA)	+	IgG	1408 mg/dl
IgM (EIA)	-	IgA	298 mg/dl
RPR	-	IgM	136 mg/dl
TPHA	-	C <sub>3</sub>	149 mg/dl
HBs 抗原	-	C <sub>4</sub>	41 mg/dl
HCV 抗体	-	CH <sub>50</sub>	62.5 U/ml
		NH <sub>3</sub>	26 μg/dl
		抗核抗体	40 > 倍



覚醒時脳波：全体的に低電位で活動性とばしい。基礎はδ波。

図2 入院時脳波 (○+27日)

脳波の経過であるが、徐々に活動性が改善し、○+108日の脳波では基礎波はα波となった。脳血流シンチグラム (図4) であるが、初めて検査をした時期が遅かったが○+72日の検査でも大脳基底核、両側前頭葉、側頭葉に血流低下がみとめられ、○+116日ではその所見は消失していた。

辺縁系脳炎には、腫瘍と関連するものがあるため、各部位の腫瘍の検索をおこなった。入院後まもなくの時期には卵巣に異常所見みられなかったが、○+48日目の腹部超音波検査で左卵巣に嚢腫状の所見をみとめ、その後徐々に増大し、約9ヶ月後には92mm×45mm大になった (図5)。この頃に異常な神経所見はなくなっていたが、婦人科的に手術適応があるということで摘出術をおこなった。病理所見は成熟嚢胞性奇形腫であった。内容に表皮、脂腺、hair follicle、脂肪組織、アポクリン腺、軟骨、骨、中枢神経組織、脈絡叢を含んでいた。血清中のIgM抗GluRδ2抗体 (イムノプロット)、ELISAによる抗GluRe2-NT2抗体、抗GluRe2-M3-4抗体、抗GluRe2-CT抗体が陽性で、cell-based assayによる抗NMDAR抗体

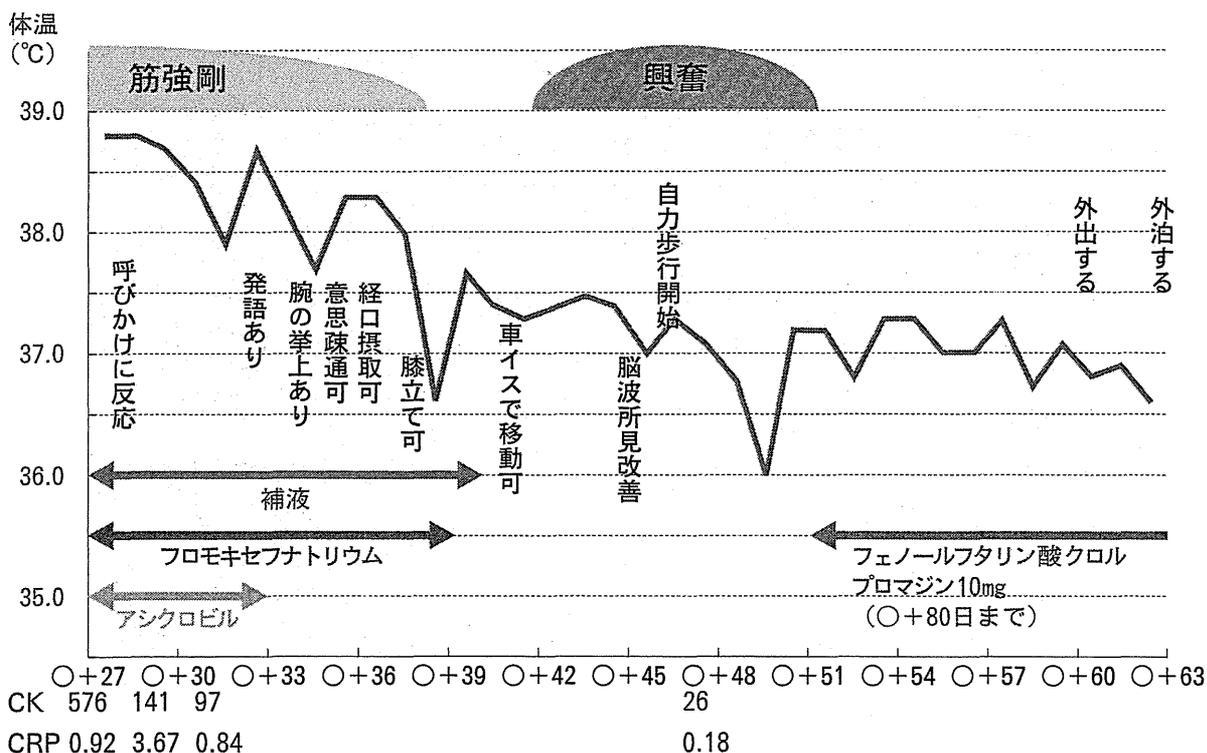
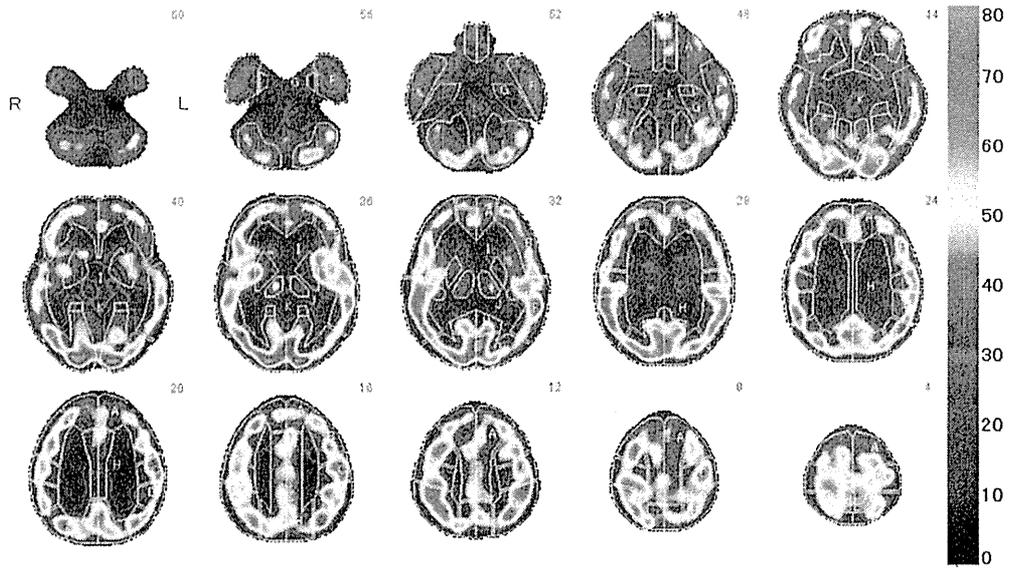
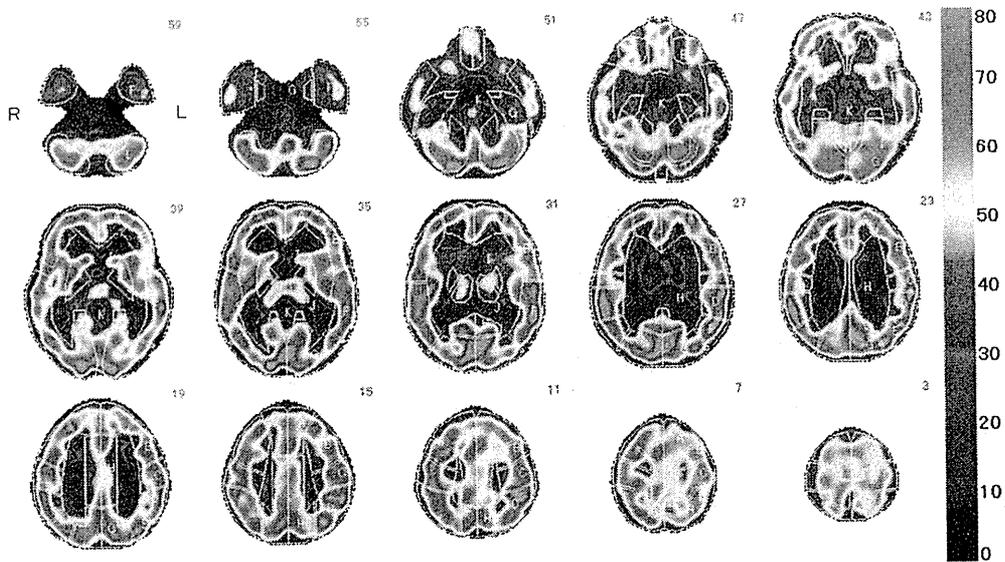


図3 入院後の経過



○+72日：大脳基底核，両側前頭葉，側頭葉の血流低下あり



○+116日：大脳半球の血流は豊富で，目立った血流低下は指摘できない

図4 脳血流シンチグラムの経過

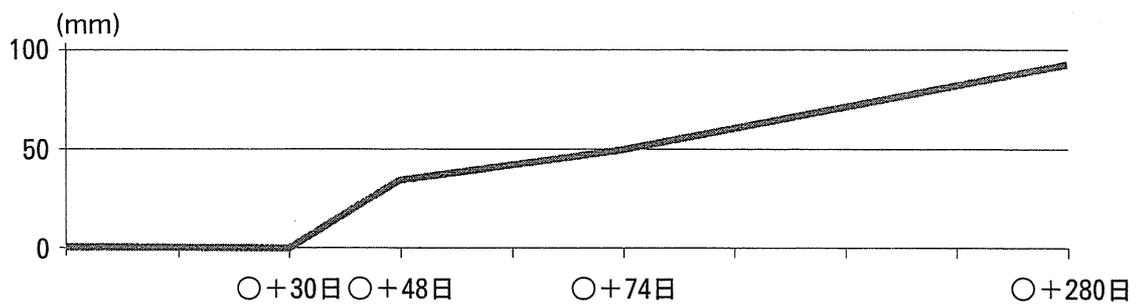


図5 左卵巣腫瘍の大きさの変化（腹部超音波検査上）

表3 グルタミン酸受容体抗体

1. 全長 GluR 蛋白に対する血清自己抗体

	IgGε <sub>2</sub>	IgMε <sub>2</sub>	IgGδ <sub>2</sub>	IgMδ <sub>2</sub>	NT2	M3-4	CT1	NR1-NT	NR1-CT
○+9ヶ月17日	-	-	-	+	0.893	1.207	0.946	0.955	0.974
○+9ヶ月24日	-	-	-	+					

IgGε<sub>2</sub>, IgMε<sub>2</sub>, IgGδ<sub>2</sub>, IgMδ<sub>2</sub>: Immunoblot 法 (-: 陰性, +: 陽性)  
 NT2: ELISA 法による GluRε<sub>2</sub>-N 末抗体の OD 値  
 M3-4: ELISA 法による GluRε<sub>2</sub>-M3-4 細胞表面抗体の OD 値  
 CT1: ELISA 法による GluRε<sub>2</sub>-C 末抗体の OD 値  
 NR1-NT: ELISA 法による GluRζ1-N 末抗体の OD 値  
 NR1-CT: ELISA 法による GluRζ1-C 末抗体の OD 値

2. 抗 NMDAR 複合抗体

○+9ヶ月17日	++
----------	----

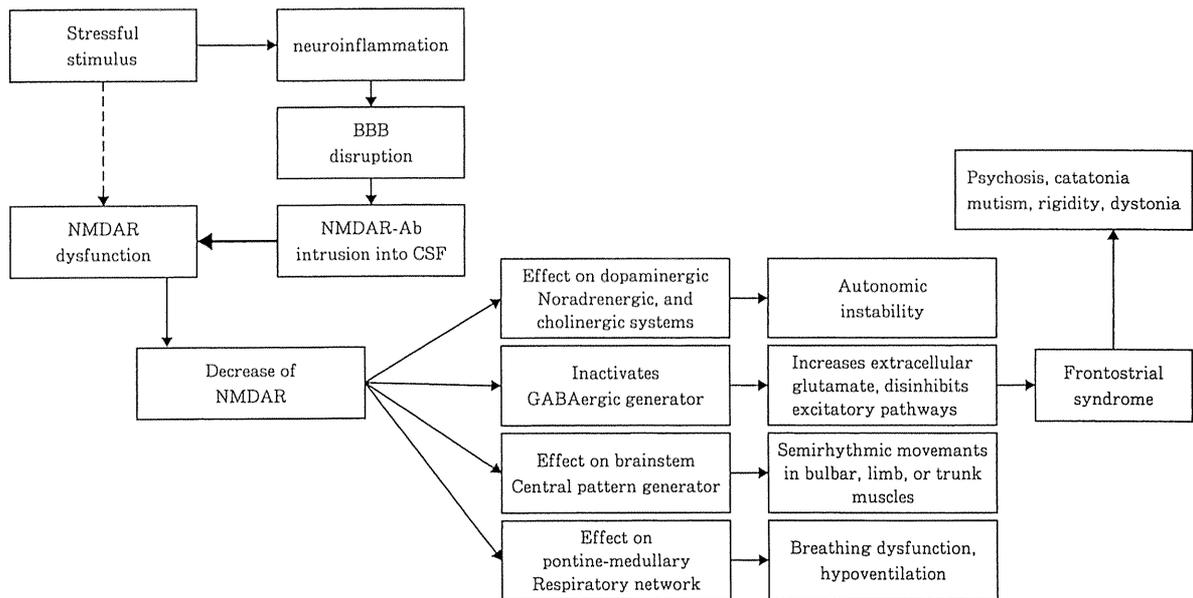
も陽性であった(表3)。なお、髄液は残っておらず、検査できなかった。

考 察

抗 NMDA 受容体脳炎は、2007年 Dalmau らによって提唱された卵巣奇形腫関連傍腫瘍性脳炎であり、グルタミン酸受容体の1つである NMDA 受容体の NR<sub>1</sub>/NR<sub>2</sub> ヘテロマーに対する特異抗体、抗 NMDA 受容体抗体を介して生じる自己免疫性辺縁系脳炎である<sup>23)4)</sup>。近年、婦人科、精神科、内科から症例報告が増えてきており<sup>5)</sup>、小児科からの報告も散見されるようになってきた<sup>6)</sup>。2008年10月の Lancet Neurol に掲載された100例の検討では、発症年齢は5歳から76歳、中央値で23歳であった<sup>7)</sup>。またこの100例の中に9名の男性例も含まれ、2011年 Dalmau らの Lancet Neurol の総説では、419例中約20%が男性であるという結果であった<sup>8)</sup>。その400例の検討では、約半数に腫瘍とくに卵巣奇形腫の合併があるが、まれに他の腫瘍があるものやまったく腫瘍の合併のない例も存在している<sup>9)</sup>。多くは、感染を契機に発症しているが、ワクチン接種後の例もあった。感染を契機に抗 NMDA 受容体抗体が中枢神経系に進入し、共通抗原を有する海馬や前脳の神経細胞の NMDA 受容体に結合し、受容体機能を障害しているのではないかと考えられている。

本例の場合、地震が発症のきっかけになったかどうかに興味のあるところである。精神的ストレスはグルココルチコイドやグルタミン酸放出により神経炎症をおこし、脳血液関門 (BBB) を破壊する、ということが報告されている<sup>9)10)</sup>。そのため、BBB の破壊により抗 NMDA 受容体抗体が中枢神経系に流入するということは十分に考えられる。さらに、精神的ストレスはもともとの NMDA 受容体機能も障害し<sup>11)</sup>、これがうつなどの状態を引き起こすのではないかと、という仮説もある。この例では、地震の前から潜在していた卵巣の奇形腫から抗 NMDA 受容体抗体が、血液中に存在していたが、地震という精神的ストレスから生じた神経系の炎症により BBB が破壊され、抗 NMDA 受容体抗体が中枢神経系に流入して発症したという可能性が考えられる。さらに、精神的ストレスによりすでに NMDA 受容体が機能障害をおこしており、抗体流入によりその障害が増強し、ストレスを受けた後まもなくから激しい症状を呈したのではないかと、ということも考えられる(図6)。今後、この経過を検証するためには、感染後の抗 NMDA 受容体脳炎と精神的ストレス後の同脳炎の発症時期の検討や、発症後まもなくの血清や髄液での抗体検査などが必要と思われた。

また、本例では、卵巣腫瘍は神経所見の回復期になって発見されたが、剖検で腫瘍が発見される例や、腫瘍を摘出しないと症状が軽快しない例な



(文献 4, 8, 9 を参考に作成)

図 6 この症例より考えられた精神的ストレスからの NMDAR 脳症の発症モデル

どもあり、原因不明の脳炎では抗 NMDA 受容体抗体測定とともに、腫瘍の検索が重要であると考えられた。疑って診断ができれば、治療法のアルゴリズムが提唱されている<sup>8)</sup>。

## ま と め

地震の直後から、精神病様症状で発症した抗 NMDA 受容体脳炎の12歳女児例を報告した。経過の途中で卵巣の奇形腫が発見されたため、摘出術をおこなった。精神的ストレスも神経炎症をおこし、血液脳関門が破壊され抗 NMDA 受容体抗体が中枢神経系に進入する可能性が示唆された。

## 文 献

- 1) Vitaliani, R., Mason, W., Ances, B. et al. : Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann. Neurol.* 58:594-604, 2005
- 2) Dalmau, J., Tüzün, E., Wu, H. Y. et al. : Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann. Neurol.* 61:25-36, 2007
- 3) 高橋幸利, 山崎悦子, 西村成子, ほか: 急性辺縁系脳炎・脳症と NMDA 型グルタミン酸受容体. *臨床神経学.* 48:926-929, 2008
- 4) 飯塚高浩, 坂井文彦: 抗 NMDA 受容体脳炎—臨床徴候とその病態生理. *Brain and Nerve.* 60:1047-1060, 2008
- 5) 伊藤康男, 阿部達哉, 富岳亮, ほか: 妊娠中に発症し, 抗 NMDA 受容体抗体が陽性であった非ヘルペス辺縁系脳炎の1例. *臨床神経学.* 50:103-107, 2009
- 6) Goldberg, E. M., Taub, K. S., Kessler, S. K. et al. : Anti-NMDA Receptor Encephalitis presenting with focal nonconvulsive status epilepticus in a child. *Neuropediatrics.* 42:188-190, 2011
- 7) Dalmau, J., Gleichman, A. J., Hughes, E. G. et al. : Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol.* 7:1091-1098, 2008

- 8) 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, 2010
- 9) Munhoz. C. D., García-Bueno, B., Madrigal, J. L. M. et al.: Stress-induced neuroinflammation: mechanisms and new pharmacological targets. *Braz J Med Biol Res.* 41 : 1037-1046, 2008
- 10) Kiecott-Glaser, J. K.: Stress, food, and inflammation : Psychoneuroimmunology and nutrition at cutting edge. *Psychosom Med.* 72 : 365-369, 2010
- 11) Marsden, W. N. : Stressor-induced NMDAR dysfunction as a unifying hypothesis for the aetiology, pathogenesis and comorbidity of clinical depression. *Med Hypotheses.* 77 : 508-528, 2011

## = 原 著 論 文 =

## 脳炎・脳症後てんかん症例における抗てんかん薬の副作用の検討

— 眠気について —

最上友紀子 高橋 幸利 福山 哲広 高山留美子 大谷 英之  
池田 浩子 今井 克美 重松 秀夫 井上 有史

## 要旨

【目的】脳炎・脳症後てんかんは難治で、抗てんかん薬を多剤使用することが多い。抗てんかん薬の副作用の眠気について病態を検討した。

【方法】患者 66 名について、臨床的特徴、髄液一般、髄液・血液サイトカイン等と眠気の関連を検討した。

【結果】眠気は 26 名 (39.3%) に出現し、clorazepate (75%), lamotrigine (66.7%), ethosuximide (40%) の順に高率であった。髄液中の IgG, 蛋白, albumin, IL-8 が眠気出現群で有意に高値であった。

【結論】脳炎・脳症後てんかんでは、脳炎・脳症発病時に生じた血液脳関門障害が遷延し、薬剤の脳内移行が増加、眠気が生じやすくなっている可能性がある。

見出し語 脳炎後てんかん, 副作用, 眠気, 髄液 albumin, 血液脳関門

## はじめに

脳炎・脳症には、感染に伴うウイルス・細菌が直接的に中枢神経障害を起こす 1 次性脳炎と、細胞性・液性免疫 (サイトカイン・ケモカインの作用を含む) により中枢神経障害を起こす 2 次性脳炎がある。脳炎・脳症後のてんかん発病率は 16.4% と報告されている<sup>1)</sup>。脳炎・脳症後てんかんは難治に経過することが多く、我々のてんかんセンターにおいて、1993 年～1994 年に入院した 383 名の小児てんかん患者のうち、40 名 (10.4%) が脳炎・脳症後てんかんであった<sup>2)</sup>。日本の小児難治性てんかんのかなりの部分が、脳炎・脳症に起因することが示唆される。また、脳炎・脳症後てんかんの治療では、抗てんかん薬多剤使用により副作用が見られる症例が多く、副作用の軽減・予防は大きな課題となっている。

脳炎の急性期における免疫学的メカニズムの関与については、いくつか報告がある<sup>3)~5)</sup>。インフルエンザウイルス関連脳症のサイトカイン分析では、サイトカインが末梢血単核球で産生され、髄液 IL-6 は重症度の有用な指標になることが明

らかとなっている<sup>3)</sup>。非ヘルペス性急性辺縁系脳炎では、抗 GluR 抗体が病態に関与していることが知られ<sup>4)</sup>、髄液 IL-6 はコントロール群に比べ有意に高濃度であるとされている<sup>5)</sup>。

今回我々は、脳炎・脳症後てんかん患者について、抗てんかん薬の副作用のうち頻度の高い眠気の発現特徴を調べ、免疫マーカーを含めてリスク因子の同定を試みたので報告する。

## I 対象・方法

対象は、1996 年 2 月から 2010 年 3 月までに当院に通院もしくは入院した脳炎・脳症後てんかん患者 66 名 (男 38 名, 女 28 名) である。眠気のために日常生活に支障がでる、もしくは生活リズムが乱れるものを眠気群、眠気がない、もしくは軽度眠気があっても生活リズムが乱れないものを非眠気群とした。眠気と抗てんかん薬との関連性は、診療の中で、本人もしくは家族からの聴取と診察時の主治医の観察により、眠気が抗てんかん薬の開始もしくは増量で増悪し、減量もしくは中止で改善する経過から判断した。眠気をきたした 26 名 (眠気群) ときたさなかった 40 名 (非眠気群) について、診療録もしくは主治医へのアンケート再調査をもとに、臨床情報の後方視的検討を行った。髄液一般検査値は、眠気群 21 名と非眠気群 10 名で、髄液免疫学的検査値は、眠気群 17 名と非眠気群 7 名で、血液免疫学的検査値は、眠気群 17 名と非眠気群 12 名で、比較検討した。

サイトカイン、ケモカイン、増殖因子 (IL-1b, IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, IFN- $\gamma$ , Eotaxin, FGF basic, G-CSF, GM-CSF, IL-8, IP-10, monocyte chemotactic protein (MCP)-1, macrophage inflammatory protein (MIP)-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , regulated on activation normal T cell expressed and secreted

第 53 回日本小児神経学会総会推薦論文

国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター

連絡先 〒594-1101 大阪府和泉市室堂町 840

大阪府立母子保健総合医療センター小児神経科

(最上友紀子)

E-mail: yukimoga(a)mch.pref.osaka.jp

(受付日: 2011. 10. 20, 受理日: 2012. 3. 9)

表1 各抗てんかん薬の眠気出現率

抗てんかん薬	脳炎・脳症後てんかんの眠気出現率	一般医薬品の添付文書情報
CLZ (4名)	75.0%	4.0%
LTG (6名)	66.7%	18.5%
ESM (10名)	40.0%	0.1-5%
CZP (23名)	30.4%	13.9%
PHT (31名)	25.8%	未調査
SLM (4名)	25.0%	未調査
GBP (14名)	21.4%	33.5%
CLB (36名)	19.4%	38.6%
ZNS (47名)	19.1%	11.7%

CLZ:clorazepate, LTG:lamotrigine, ESM:ethosuximide, CZP:clonazepam, PHT:phenytoin, SLM:sultiam, GBP:gabapentin, CLB:clobazam, ZNS:zonisamide

(RANTES), vascular endothelial growth factor (VEGF) は, Bioplex (BioPad) で測定した。Soluble tumor necrosis factor receptor (sTNFR)-1 (60 kDa) は human sTNF-r (60 kDa) ELISA (コスモバイオ BMS203) で, granzyme B は ELISA kit (Cat. No. KT-078, KAMIYA Biomedical Company, Seattle, WA, USA) で測定した。Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) は, MMP-9 Biotrak Activity Assay System (GE Health care Japan RPN2634) で, tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) は sandwich-type ELISA kit (Cosmo Bio, DFKZ3) で測定した。

統計学的検討は Mann-Whitney test を用いた。データは、平均±SD で示した。

## II 結 果

### 1. 患者背景

脳炎・脳症発病時年齢は平均 9 歳 1 カ月 (生後 2 週～64 歳, 中央値=4 歳) であった。脳炎・脳症発病からてんかん発症までの期間は平均 6.4 カ月 (0～7 年 3 カ月, 中央値=0 カ月) であり, 1 カ月未満が 41 名 (61.1%), 6 カ月未満が 53 名 (80.3%) と, 特に 6 カ月未満が多かった。脳炎・脳症の原因は様々であり, インフルエンザウイルスが 14 名 (21.2%), 単純ヘルペスウイルスが 7 名 (10.6%), HHV-6 が 4 名 (6.1%) などであった。

66 症例中 65 例は症候性部分てんかんで, 1 名のみ Lennox-Gastaut 症候群の辺縁群と考えられる症候性全般てんかんと診断されていた。てんかん発作型分類は, 単純部分発作 5 名, 複雑部分発作 60 名, spasms 3 名, 二次性全般化発作 2 名, 驚愕発作 1 名, 笑い発作 1 名, ミオクローニー失立発作 1 名, 全身強直間代性発作 1 名, 脱力発作 1 名, 非定型欠神発作 1 名であった。当院受診時の発作頻度は, 日単位 30 名 (45.5%), 週単位 4 名 (6.1%), 日～週単位 6 名 (9.1%), 月単位 8 名 (12.1%), 日～月単位 4 名 (6.1%), 週～月単位 2 名 (3.0%), 年単位 2 名 (3.0%), 月～年単位 2 名 (3.0%), 発作なし 8 名 (12.1%) であった。

観察時における抗てんかん薬処方数は, 平均 2.6 剤 (1～6 剤) で, 抗てんかん薬を多剤使用しており, 使用薬剤頻度は sodium valproate (VPA) 55 名 (83.3%), carbamazepine (CBZ) 53 名 (80.3%), zonisamide (ZNS) 47 名 (71.2%), clobazam (CLB) 36 名 (54.5%), phenobarbital (PB) 36 名 (54.5%), phenytoin (PHT) 31 名 (47.0%) の順であった。

抗てんかん薬の副作用は 32 名 (48.5%) で認め, 眠気 26 名 (39.4%), 薬疹 16 名 (24.2%), 精神症状 16 名 (24.2%), 食欲低下 8 名 (12.1%) の順であった。

### 2. 眠気群の臨床的特徴

Clorazepate (CLZ) の眠気出現率は 4 名中 3 名 (75%), lamotrigine (LTG) 6 名中 4 名 (66.7%), ethosuximide (ESM) 10 名中 4 名 (40%) で, clonazepam (CZP) 23 名中 7 名 (30.4%), PHT 31 名中 8 名 (25.8%) 等であり, 20 例以上の使用例のある抗てんかん薬では CZP, PHT が高頻度に眠気を認めた (表 1)。眠気が出現した際のそれぞれの薬剤の 1 日投与量 (血中濃度) は CLZ 7.5 mg, LTG 50～250 mg, ESM 250～330 mg (55～108 μg/ml), CZP 0.4～2 mg であった。眠気を生じた際の平均併用薬数の検討では, LTG は 2 剤, CLZ は 2.6 剤, ESM は 0.6 剤, ベンゾジアゼピン系薬剤 CZP は 2.5 剤, CLB は 1.7 剤, NZP は 2 剤と, 抗てんかん薬ごとに差はなかった。眠気を認めた薬剤数では 1 剤のみに眠気を認めた症例は 15 名 (57.7%), 2 剤 1 名 (3.8%), 3 剤 4 名 (15.4%), 4 剤 4 名 (15.4%), 5 剤以上 2 名 (7.7%) であった。

眠気群 (26 名) と非眠気群 (40 名) において, 男女比, 脳炎・脳症発病年齢平均, 脳炎・脳症からてんかん発病までの期間に明らかな有意差は認めなかった。脳波所見は, 眠気群が非眠気群に比べ脳波異常が広汎性や多焦点性に認める傾向があった。過去の抗てんかん薬剤使用数は眠気群が有意に多かった (表 2)。

### 3. 血清・髄液サイトカイン, ケモカイン, 増殖因子

血清サイトカイン, ケモカイン, 増殖因子を眠気群 (14 名) と非眠気群 (11 名) で比較した。TNF-α は眠気群が非眠気群に比べ低値であったが (p=0.03), その他の因子は両群間で明らかな有意差を認めなかった。

髄液サイトカイン, ケモカイン, 増殖因子を眠気群 (14 名) と非眠気群 (11 名) で比較した。IL-8 は眠気群が有意に高値であり (p=0.03), RANTES は眠気群が有意に低値であった (p=0.04) (表 3)。

### 4. 血液脳関門因子

血清 MMP-9, TIMP-1, MMP-9/TIMP-1 比を眠気群 (17 名) と非眠気群 (12 名) で比較したが, いずれも両群間で明らかな有意差を認めなかった (表 4)。

### 5. 髄液一般検査

髄液一般を眠気群 (21 名) と非眠気群 (10 名) で比較した。髄液細胞数は両群間に有意差は認めなかったが, 髄液蛋白, 髄液 albumin (Alb), 髄液 IgG はいずれも眠気群が有意

表2 眠気群と非眠気群の臨床像

	眠気群 (26名)	非眠気群 (40名)	有意差
男女	19 : 7	19 : 21	p=0.08
脳症発病年齢 (平均)	4歳9カ月 (2週~25歳0カ月)	10歳1カ月 (5カ月~64歳6カ月)	p=0.30
脳症からてんかん発病 までの期間 (平均)	4カ月 (0カ月~5年)	7カ月 (0カ月~7年3カ月)	p=0.93
脳波所見			
・ diffuse epileptic discharge	5 (19%)	3 (7.5%)	
・ multilobar spikes	16 (62%)	22 (55%)	
・ spikes in single lobe	3 (11%)	9 (22.5%)	
・ no epileptic discharge	2 (8%)	6 (15%)	
薬剤使用量 (平均)	7.5剤 (2~12剤)	5.3剤 (1~12剤)	p=0.02

表3 血液・髄液サイトカイン, ケモカイン, 増殖因子

(pg/ml)	眠気群 (血液)	非眠気群 (血液)	眠気群 (髄液)	非眠気群 (髄液)
IL-1b	3.4±2.4	4.2±3.9	0.8±0.7	1.3±2.8
IL-1ra	0.3±0.3×10 <sup>4</sup>	0.2±0.3×10 <sup>3</sup>	48.7±34.4	70.5±94.0
IL-2	8.8±9.5	20.3±24.6	4.6±3.7	35.3±1.6
IL-4	4.3±4.4	3.9±2.8	13.1±0.6	4.0±9.4
IL-5	3.4±2.3	4.3±4.9	1.1±0.9	1.2±1.1
IL-6	21.63±28.6	25.4±30.5	12.1±10.6	7.0±3.9
IL-7	16.6±14.4	20.5±15.6	4.9±5.8	3.1±5.5
IL-8	13.6±13.5	9.3±4.3	64.3±64.5	25.4±16.3
IL-9	42.7±25.8	48.3±33.1	62.8±69.0	22.9±7.3
IL-10	10.6±8.6	10.9±7.6	5.3±2.7	4.4±3.4
IL-12	15.2±9.5	15.7±13.1	5.8±4.8	4.8±2.7
IL-13	12.1±11.2	12.1±9.3	11.4±10.0	8.7±6.9
IL-15	7.1±7.4	11.6±11.9	22.4±11.3	19.6±10.8
IL-17	55.1±47.7	51.3±36.3	25.3±18.8	90.9±169.9
Eotaxin	88.1±46.9	126.1±110.3	7.9±7.4	10.2±7.9
FGF basic	52.1±52.5	53.7±40.0	78.8±40.2	47.5±32.2
G-CSF	23.5±14.3	17.2±6.5	8.5±4.6	11.3±10.3
GM-CSF	56.4±53.8	70.1±53.3	144.4±71.8	108.1±31.2
IFN-g	106.7±54.1	237.4±278.0	34.4±29.3	24.2±23.0
IP-10	0.7±0.4×10 <sup>3</sup>	0.8±0.4×10 <sup>3</sup>	0.9±0.5×10 <sup>3</sup>	0.8±0.6×10 <sup>3</sup>
MCP-1	53.9±39.8	103.8±119.6	0.3±0.1×10 <sup>3</sup>	0.4±0.2×10 <sup>3</sup>
MIP-1a	11.0±6.5	11.8±5.3	6.8±4.5	5.1±4.3
MIP-1b	178.7±81.9	193.3±81.9	30.7±16.0	27.1±18.0
PDGF bb	11.4±4.3×10 <sup>3</sup>	11.9±4.3×10 <sup>3</sup>	25.2±30.1	18.7±25.8
RANTES	0.1±0.3×10 <sup>6</sup>	0.1±0.3×10 <sup>6</sup>	8.7±6.8	18.6±14.7
VEGF	115.6±78.7	145.7±137.4	33.1±23.1	21.3±19.2
TNF-α	53.7±37.8	134.7±145.7	42.0±19.6	44.5±22.6
sTNF-R	0.9±0.3×10 <sup>3</sup>	0.83±0.2×10 <sup>3</sup>	0.6±0.3×10 <sup>3</sup>	0.6±0.5×10 <sup>3</sup>

表4 血液脳関門因子

	眠気群	非眠気群
MMP-9 (ng/ml)	69.1±34.0	72.0±41.2
TIMP-1 (ng/ml)	157.9±38.3	145.6±33.7
MMP-9/TIMP-1	0.4±0.2	0.5±0.3

表5 髄液一般

	眠気群	非眠気群
細胞数 (/mm <sup>3</sup> )	4.6±19.2	0.7±0.4
蛋白 (mg/dl)	27.1±12.9	17.7±3.1
Alb (mg/dl)	19.4±8.3	11.4±2.3
IgG (mg/dl)	3.2±3.0	1.6±0.6

に高値であった ( $p=0.03, 0.01, 0.05$ ) (表5).

### III 考 察

脳炎・脳症後てんかん患者66名中、抗てんかん薬の副作用として眠気を認めたのは26名で、副作用の中で最も高頻度であった。

抗てんかん薬による副作用として眠気が出現した症例では、抗てんかん薬の過去の使用数が有意に多く、広汎化あるいは多焦点性の脳波異常が多い傾向があった。以上より、多剤無効の難治例や広汎な障害を伴った症例に眠気が出現しやすい可能性が示唆される。各症例は多数の抗てんかん薬使用歴があるにもかかわらず、眠気を認めた薬剤数では1剤のみの症例が最も多かった。眠気の副作用が出た症例では、次の薬剤選択として経験的に眠気の少ない薬剤が選択されたり、ゆっくりとした増量投与が行われたりしている可能性があるかもしれない。

抗てんかん薬別の眠気出現率の検討では、CLZ>LTG>ESM>CZP>PHTの順で高率に出現したが、眠気が出現した際のそれぞれの薬剤の投与量(血中濃度)は決して過量投与ではなく、少量でも眠気が出現する症例があった。また、LTGは2008年10月本邦で発売され、比較的眠気の少ない薬剤とされているが、本研究では難治例に使用されている可能性があり、バイアスが存在する可能性がある。

20例以上の症例で使用された抗てんかん薬のデータと比較すると、眠気の出現が多い抗てんかん薬は、CZP>PHT>CLB、ZNSの順であった。一般用医薬品の添付文書情報と比較すると、脳炎・脳症後てんかん症例でCZP、ZNSは高率、CLB、CBZは低率であった。今後さらに多数例での検討が必要であるが、脳炎・脳症後てんかん症例ではCZPやZNSで眠気が出やすい可能性があり、慎重な投与計画が必要である。一方、通常眠気が多いとされるCLB、CBZが脳炎・脳症後てんかん症例では眠気が出にくい可能性もあるが、慎重に投与されているためかも知れない。

脳炎・脳症後てんかん患者の眠気群で、髄液IgG、蛋白、Albが有意に高値であったことから、血液脳関門の透過性亢進が推測される。非ヘルペス性急性辺縁系脳炎では、急性期にみられるMMP-9/TIMP-1比の高値が、回復期にかけて徐々に改善することが報告されており、急性期に始まる血液脳関門障害が慢性期まで持続すると推測されている<sup>6)</sup>。本研究ではMMP-9による血液脳関門障害は証明できなかったが、今後髄

液MMP-9なども測定して検討し、さらに詳しくMMP-9の関与を検討する予定である。一方、症候性 infantile spasms では、髄液Albが血液脳関門の透過性の指標になり、血液脳関門透過性亢進が治療により改善することが報告されている<sup>7)</sup>。脳炎・脳症後てんかん症例でも、脳炎急性期から慢性期までてんかん発作を呈する時期に至るまで血液脳関門透過性亢進が持続している可能性がある。血液脳関門破綻により、抗てんかん薬の中樞神経系への移行も高まり、中樞神経系での作用効果が強くなって、眠気が出現しているものと推測する。今後は、髄液抗てんかん薬濃度の測定、血液脳関門破綻のより良い指標とされるAlb髄液/血液比での検討<sup>8)</sup>を行って、さらに詳しく検討したい。

我々は眠気群で、髄液IL-8が高値であることを見出した。IL-8は好中球遊走活性化、血管新生などに関与するケモカインである。Kossmannらは、重度外傷による脳障害の患者14名において、髄液IL-8が血清IL-8に比べ有意に高値であり、脳内(くも膜)にてグリア細胞や好中球により産生されているかもしれないと報告している<sup>9)</sup>。よって、脳炎・脳症を含む脳障害の患者においては、急性期に脳内でのIL-8産生が上昇、慢性期まで一部の症例では高値が持続するものと推測した。脳炎・脳症の慢性期においてもIL-8により血管新生が活発で、幼弱な血管が多く、血液脳関門透過性亢進に寄与している可能性があると思われる。

脳炎・脳症後てんかんは、その他のてんかんと異なり、おそらく脳炎・脳症急性期に始まるMMP-9による血液脳関門障害や、IL-8による活発な血管新生で幼弱な血管が増加するために、血液脳関門透過性が亢進し、抗てんかん薬が中樞神経系に多く移行し、中樞神経に関連した副作用、眠気が起こりやすいと思われる。脳炎・脳症後てんかん患者において薬剤を使用する際には、血液脳関門透過性亢進病態の存在に留意し、必要であれば髄液蛋白、Alb、IL-8などをモニターし、眠気などの中樞神経に関連した副作用の出現を予防し、増量は慎重に行うことが望ましいと思われる。

なお、本論文の要旨は、第53回日本小児神経学会総会(2011年5月、横浜)で発表した。

この研究は文部科学省科学研究費補助金基盤研究C(No.21591342, 23591238)、厚生労働科学研究補助金(H21-生物資源-一般-007)、精神・神経疾患研究開発費などの支援を得た。

## 文 献

- 1) Lee WT, Yu TW, Chang WC, Shau WY. Risk factors for post-encephalitic epilepsy in children: a hospital-based study in Taiwan. *Eur J Pediatr Neurol* 2007;11:302-9.
- 2) Fujiwara T, Shigematsu H. Etiologic factors and clinical features of symptomatic epilepsy: focus on pediatric cases. *Psychiatry Clin Neurosci* 2004;58:s9-12.
- 3) Ichiyama T, Morishima T, Isumi H, et al. Analysis of cytokine levels and NF- $\kappa$ B activation in peripheral blood mononuclear cells in influenza virus-associated encephalopathy. *Cytokine* 2004;27:31-7.
- 4) Takahashi Y, Mori H, Mishima M, et al. Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. *Neurology* 2003;61:891-6.
- 5) Ichiyama T, Shoji H, Takahashi Y, et al. Cerebrospinal fluid levels of cytokines in non-herpetic acute limbic encephalitis: comparison with herpes simplex encephalitis. *Cytokine* 2008;44:149-53.
- 6) 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;256:1846-50.
- 7) Siemes H, Siegert M, Aksu F, Emrich R, Hanefeld F, Scheffner D. CSF protein profile in infantile spasms: influence of etiology and ACTH or dexamethasone treatment. *Epilepsia* 1984;25:368-76.
- 8) Reiber H, Felgenhauer K. Protein transfer at the blood cerebrospinal fluid barrier and the quantitation of the humoral immune response within the central nervous system. *Clin Chim Acta* 1987;163:319-28.
- 9) Kossmann T, Stahel PF, Lenzlinger PM, et al. Interleukin-8 released into the cerebrospinal fluid after brain injury is associated with blood-brain barrier dysfunction and nerve growth factor production. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997;17:280-9.

### Sleepiness: a Frequent Adverse Reaction of Antiepileptic Drugs in Patients with Epilepsy after Encephalitis/Encephalopathy

Yukiko Mogami, MD, Yukitoshi Takahashi, MD, Tomohiro Fukuyama, MD, Rumiko Takayama, MD, Hideyuki Ohtani, MD, Hiroko Ikeda, MD, Katsumi Imai, MD, Hideo Shigematsu, MD and Yushi Inoue, MD  
 Department of Pediatrics and Psychiatry, National Epilepsy Center Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, Shizuoka

**Objective:** Patients with epilepsy after encephalitis/encephalopathy (EAE) are often on polytherapy with anti-epileptic drugs (AEDs), and are at risk of adverse reactions. We examined the adverse effects of AEDs, especially sleepiness, in these patients.

**Methods:** In this retrospective study, the medical records of 66 patients who were diagnosed with EAE in our hospital were reviewed and the clinical characteristics were analyzed. Immunological biomarkers including cytokines, chemokines, granzyme B, soluble tumor necrosis factor receptor 1, matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 were also investigated.

**Result:** The mean onset age of acute encephalitis was 9 years and 1 month and the mean interval from onset of acute encephalitis to onset of epilepsy was 6.4 months. Sleepiness induced by AEDs was observed in 26 of 66 patients (39.3%). The incidence of sleepiness was high in patients treated with clonazepam (75%), lamotrigine (66.7%), and ethosuximide (40%). Comparing the AEDs used by more than 20 patients, the incidence of sleepiness was high for clonazepam (30.4%) and phenytoin (25.8%). IgG, protein, and albumin levels in cerebrospinal fluid were significantly higher in patients affected by sleepiness than in those not affected. IL-8 in cerebrospinal fluid was significantly higher in the group with sleepiness compared to that without. Serum matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels were not different between the two groups.

**Conclusion:** Long-lasting blood-brain barrier dysfunction and proliferation of immature vessels induced by IL-8 may contribute to the occurrence of sleepiness as an adverse effect of AEDs in patients with EAE. We recommend to assess for blood-brain barrier dysfunction when choosing AEDs for treating patients with intractable EAE.

*No To Hattatsu* 2012;44:472-6