

症例報告

SLE を背景とし、病態に抗グルタミン酸受容体抗体の関与が示唆された自己免疫疾患関連性辺縁系脳炎の 1 例

山口 佳剛^{1)*} 和田 学¹⁾ 栗田 啓司¹⁾ 高橋 幸利²⁾ 加藤 丈夫¹⁾

要旨：症例は 23 歳女性である。発熱・頭痛・多形紅斑の後に全身性間代性痙攣が出現し、頭部 MRI で左側頭葉内側と左視床枕に病変をみとめた。失見当識、健忘症状があり抗核抗体などの自己抗体をみとめ、自己免疫疾患を背景とした辺縁系脳炎をうたがいてステロイドで治療した。その後 SLE の診断にいたり、SLE に関連した自己免疫疾患関連性辺縁系脳炎と診断した。本例では血清・脳脊髄液の抗グルタミン酸受容体 (GluR) 抗体 (抗 GluR_{e2} 抗体、抗 GluR_{ζ1} 抗体、抗 GluR_{δ2} 抗体) をみとめ、脳炎回復期に抗体価は低下した。SLE にともなう辺縁系脳炎の一部は病態に抗 GluR 抗体が関与し、抗 GluR 抗体測定が辺縁系脳炎の診断と治療に寄与することが考えられる。

(臨床神経 2012;52:545-550)

Key words：自己免疫疾患関連性辺縁系脳炎、全身性エリテマトーデス、非ヘルペス性辺縁系脳炎、抗グルタミン酸受容体抗体

はじめに

神経細胞に対する自己抗体の存在が明らかにされるにつれ、辺縁系脳炎の包括する概念は大きく変貌してきている。辺縁系脳炎に関連した抗グルタミン酸受容体 (GluR) 抗体の測定は、辺縁系脳炎の診断に重要な役割を担ってきているが、その一方で、全身性エリテマトーデス (SLE) などの自己免疫疾患に随伴して発症した辺縁系脳炎が報告されており、自己免疫疾患関連性辺縁系脳炎 (limbic encephalitis with autoimmune disease : LEAD) という病態も指摘されている¹⁾。SLE に関連した辺縁系脳炎は報告が^{2)~9)}、詳細な病態はいまだに解明されていない。今回、われわれは SLE を背景に発症した辺縁系脳炎を経験し、その病態に抗 GluR 抗体が関与していると考えられたため報告する。

症 例

患者：23 歳、女性
主訴：発熱、痙攣
既往歴：高校生時より顔面紅斑を指摘。
生活歴：特記事項なし。
家族歴：母 乳癌。
現病歴：2009 年 8 月某日より頭痛、翌日より 39~40℃ 台の発熱と食思不振があった。〇病院救急外来を受診し上気道

炎の診断でアセトアミノフェンなどを処方された。5 日後に全身に発疹が出現し、その翌日に同院を受診した。この間、幻覚や妄想などの症状はなかった。同院外来で診察を待っている間に全身性間代性痙攣が頻回に出現した。脳 MRI で、左側頭葉から頭頂葉に拡散強調像で高信号域がみとめられ、精査・治療のため当院へ搬送された。

入院時現症：身長 157.5cm、体重 47.5kg、体温 37.2℃、血圧 107/67mmHg、心拍 100 回/分で整、両眼瞼に紅斑、四肢・体幹に多形紅斑をみとめた。

神経学的所見：入院時に意識障害 (JCS I-3, GCS 13 E4V4M5) をみとめ、問いかけに対して「気持ちが悪く」とのみくりかえした。また、口部自動症と思われる歯ぎしり様の口の動きをみとめた。項部硬直および Kernig 徴候はみとめられず、脳神経に明らかな異常はなかった。また、四肢に明らかな麻痺はなく、筋緊張は正常であった。腱反射は正常で病的反射はみとめなかった。感覚系および協調運動に異常は明らかでなかった。また、血圧のいちじるしい変動や、唾液分泌・発汗異常あるいは排尿障害などの自律神経障害は明らかでなかった。

検査所見：入院時血液検査では白血球数 13,120/mm³ (分画：Neu 90.40%, Lymph 6.40%, Mono 3.10%, Eosi 0%, Baso 0.10%) と上昇し、白血球数の増加に比較し、リンパ球数は低値であった。生化学検査では AST 98IU/l, ALT 59IU/l, LDH 608IU/l, CRP 5.83mg/dl と肝機能障害および炎症所見をみとめた。また、Na 128mEq/l, ADH 4.8pg/ml (0.3~3.5) であり、

*Corresponding author: 山形大学医学部内科学第三講座 [〒990-9585 山形県山形市飯田西 2 丁目 2-2]

¹⁾山形大学医学部内科学第三講座²⁾国立静岡てんかん・神経医療センター小児科

(受付日：2011 年 10 月 27 日)

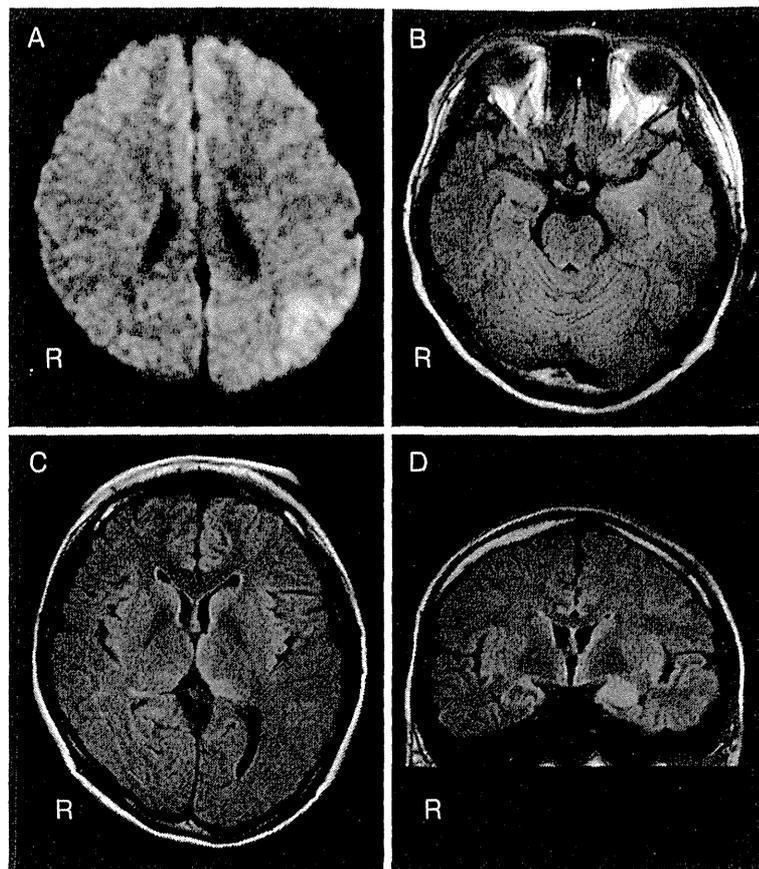


Fig. 1 Brain images in our case of limbic encephalitis associated with SLE (A-D).

(A) Axial diffusion weighted image (1.5T; TR 6,459ms, TE 101ms, b value = 1,000sec/mm²) shows a hyper-intense lesion in the left temporo-parietal lobe.

Axial (B, C) and coronal (D) sections on fluid attenuated inversion recovery images (TR 9,000ms, TE 125ms) show hyper-intense lesions in the left medial temporal lobe and the left pulvinar nucleus of the thalamus.

SIADHがうたがわれた。尿酸値は3.7mg/dlで正常であった。補体価および甲状腺機能は正常であった。血清免疫学的検査では、抗核抗体1,280倍以上(斑紋型)、抗RNP抗体64倍、ループスアンチコアグラント(dRVVT)が1.38(基準値1.3未満)と陽性であったが、他の抗ss-DNA抗体、抗ds-DNA抗体、抗Sm抗体、抗カルジオリピンβ2GPI抗体、抗SS-A/Ro抗体、抗SS-B/La抗体、抗サイログロブリン抗体および抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体はいずれも陰性であった。また、抗ribosomal-P抗体、抗Yo抗体および抗Hu抗体は陰性であった。尿検査では蛋白30mg/dl、クレアチニン50mg/dl(蛋白600mg/g・クレアチニン)と蛋白尿をみとめた。脳脊髄液検査では、蛋白83mg/dl、細胞数24/μl(単核球2/μl、多形核球22/μl)、糖109mg/dl(血糖値250mg/dl)と細胞増多、蛋白上昇をみとめた。一般培養は陰性で、単純ヘルペス、ヒトヘルペス6型DNAはPCR法で陰性であった。また、髄液IL-6は4,230pg/mlと著増していた。

入院当日に前医で撮影した脳MRIでは、拡散強調画像で左側頭葉から左頭頂葉皮質および皮質下白質に高信号域をみと

めた(Fig. 1A)。MRAでは頭蓋内主幹動脈に異常はなく、病変は中大脳動脈の支配領域と一致しなかった。

脳波検査では左前頭部から側頭中部にδからθ波が出現していた。また、徐波律動が全般化しており、広汎性の高振幅徐波をみとめた。

入院後経過(Fig. 2)：入院当初、単純ヘルペスウイルス感染症が否定できず、アシクロビルの投与をおこなった。入院翌日に施行した脳MRIでは、拡散強調画像で左側頭葉から頭頂葉にみとめた高信号域は消失しており、痙攣による一過性の脳浮腫を反映した所見と考えられた。その一方で、左側頭葉内側および左視床枕にT₂強調画像およびfluid attenuated inversion recovery image (FLAIR)で軽度の高信号を呈し腫脹をとまなう病変をみとめた(Fig. 1B~1D)。同部はT₁強調画像で信号変化はなく、また、造影効果もみとめなかった。

意識障害は徐々に改善し、7日目には容易に指示に応じ、名前や年齢は返答できるようになったが、時間・場所などの失見当識をみとめ、簡単な計算は不可能であった。幻覚や妄想症状はみられなかった。その後の検査所見から、膠原病を背景と

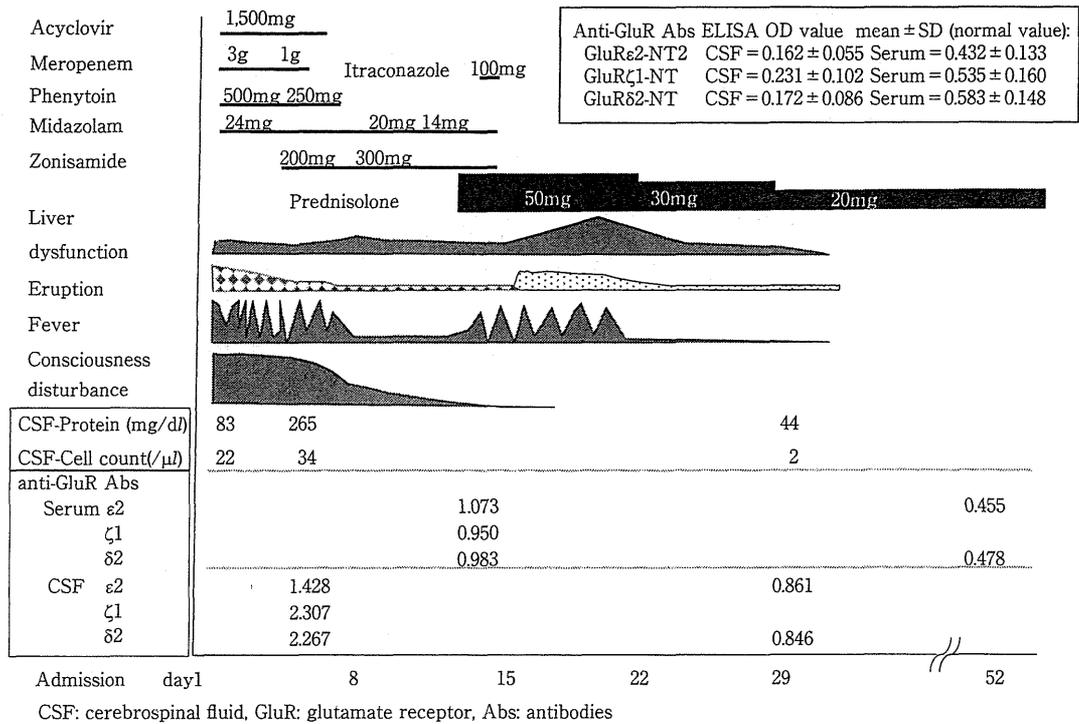


Fig. 2 Clinical course of our patient with limbic encephalitis associated with SLE.

Symptoms of our patient were markedly improved after administration of prednisolone. Anti-glutamate receptor antibodies were found in both serum and cerebrospinal fluid, and the antibodies titers decreased at the convalescent stage.

したLEADが考えられ、入院13日目よりプレドニゾロン50mg/日の投与を開始した。15日目には場所・日時などの見当識は改善したが、発熱、咳嗽などの症状が出現した。β-D-グルカンが43.4pg/mLと高値であり、アスペルギルス抗原陽性であったことからイトラコナゾール100mg/日を投与したところ、四肢・体幹のびまん性小紅斑および肝機能障害の増悪(AST 958IU/L, ALT 1,311IU/L)をみとめた。腹部エコーでは肝内に明らかな異常をみとめず、薬剤による中毒疹および薬剤性肝炎がうたがわれ、ゾニサミド、イトラコナゾールおよびミダゾラムを中止し、ステロイドを漸減した(Fig. 2)。また、下顎の紅斑から皮膚生検をおこなった結果、真皮表皮結合部にIgGの沈着をみとめ、ループスバンド陽性であった。他の検査所見とあわせSLEと診断した。

23日目におこなったMini-Mental State Examination (MMSE) および改訂長谷川式簡易知能評価スケールはそれぞれ25点と低下をみとめた。31日目に施行したWechsler Memory Scale-Revised (WRS-R) では言語性記憶指数が67と低下していたが、視覚性記憶指数は108と保たれていた。言語性対連合と比較し、論理的記憶の低下がめだち、また、数唱および逆唱の低下がみられたため、言語性即時記憶および言語性作業記憶の低下が示唆された。42日目におこなった脳MRIでは左側頭葉内側、左視床枕のT2強調画像およびFLAIRでの高信号域は消失し(Fig. 3B)、52日目に退院した。

薬剤性肝障害をきたしたことから抗てんかん薬の投与をお

こなわずに症状を観察したが、1カ月後に全身性の強直性間代性痙攣をきたした。ガバペンチンの投与により症状は改善し、以後プレドニゾロン10mg/日およびガバペンチン600mg/日により治療し再燃はなかった。発症2年後で施行した脳MRIでは異常所見をみとめていない(Fig. 3C)。

なお、国立病院機構静岡てんかん・神経医療センターで施行した抗GluR抗体検査では、血清(13日目)および脳脊髄液(5日目)の抗GluRδ2-N末抗体、抗GluRε2-N末抗体および抗GluRζ1-N末抗体がともに陽性であった。その後、入院29日目の脳脊髄液抗GluR抗体の抗体価は低下し、50日目の血清抗GluRε2-N末抗体およびGluRδ2-N末抗体の抗体価は正常化した(Fig. 2)。

考 察

本症例は、発熱、全身性間代性痙攣および健忘症状を呈し、脳MRIで左側頭葉内側および左視床枕に異常信号をみとめ、臨床症候ならびに血液検査からSLEを背景としたLEADと診断した。血清および脳脊髄液中の抗GluR抗体が陽性であり、症状の改善とともにその抗体価が低下し、辺縁系脳炎の病態に抗GluR抗体が関与していたことが示唆された。その一方で、従来から報告される幻覚・妄想などの精神症状や自律神経障害は明らかではなかった。

近年、自己抗体が関与する辺縁系脳炎についての研究はい

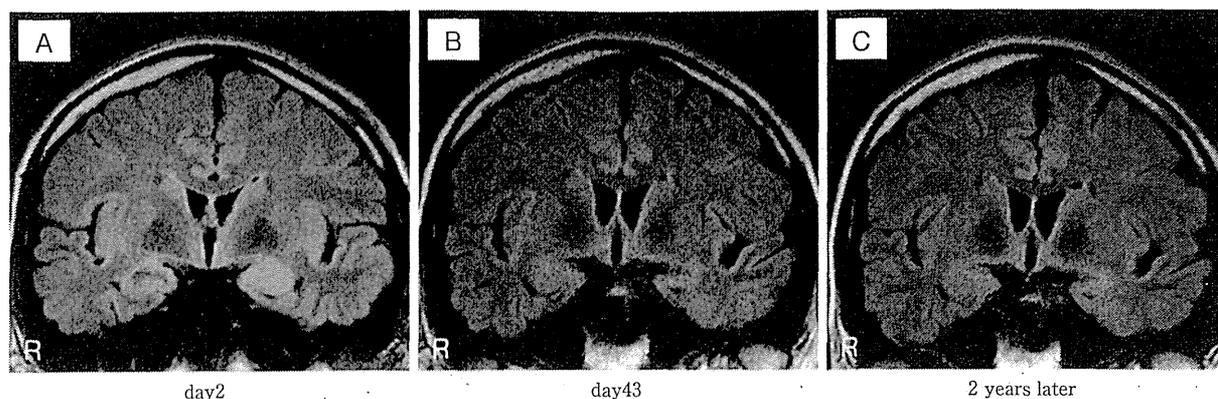


Fig. 3 Fluid attenuate inversion recovery (FLAIR) imaging (Coronal, 3.0T; TR 9,000ms, TE 125ms) shows hyper-intensity lesions in the medial parts of the left temporal lobe (A). Hyper-intensity lesions are diminished after treatment with prednisolone (B). Two years after treatment with prednisolone, no apparent abnormal signal intensity is seen in her brain (C).

Table 1 Clinical features of patients with limbic encephalitis associated with SLE.

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6	Case 7	Case 8	Present case
Case Reports	Yokozeki et al (1991) Reference ²⁾	Stübgen (1998) Reference ³⁾	Matsuse et al (2006) Reference ⁴⁾	Meguro et al (2007) Reference ⁵⁾	Ishiko et al (2007) Reference ⁶⁾	Sasaki et al (2009) Reference ⁷⁾	Kano et al (2009) Reference ⁸⁾	Kobayashi et al (2010) Reference ⁹⁾	
Sex/Age	21/M	28/F	50/F	28/M	50/F	33/F	34/F	20/F	23/F
Symptoms									
· Cons.dist.	+	+	+	+	+	+	+	+	+
· Memory dist.		+	+	+		+	+	+	+
· Convulsion		+	+						+
· Psychomotor seizure	+			+			+		+
· Hallucination									
· Autonomic dysfunction									
Lesions on MRI	Medial temporal lobe (bilateral)	Medial temporal lobe (bilateral)	Hippocampus (bilateral)	Rt.frontal & parietal lobe	Rt.uncus, Hippocampus, parahippocampal gyrus	Medial temporal lobe (bilateral)	Medial temporal lobe (bilateral)	Hippocampus & amygdala (bilateral)	Lt.Medial temporal lobe Lt.pulvinar
CSF study									
Protein	144 mg/dl	65 mg/dl	67 mg/dl	N.D.	50 mg/dl	N.D.	36 mg/dl	Increased protein	83 mg/dl
Cells	5/ μ l	9/ μ l	30/ μ l		5/ μ l		20/ μ l		24/ μ l
Therapy	mPSL pulse	CPA pulse	mPSL pulse	mPSL pulse	mPSL pulse	mPSL pulse IVIG	PSL	mPSL pulse	PSL
Response	Complete Response	Partial Response	Partial Response	Partial Response	Complete Response	Partial Response	Partial Response	Complete Response	Complete Response
GluR Ab	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	GluRe2 Ab (Serum · CSF)	GluRe2 Ab GluR ζ 1 Ab GluR δ 2 Ab (Serum · CSF)

Ab: Antibody, Cons.Dist.: Conscious disturbance, CPA: Cyclophosphamide, CSF: Cerebrospinal fluid, F: female, GluR: Glutamate receptor, IVIG: Intravenous immunoglobulin, M: male, mPSL: methyl prednisolone, N.D.: Not Discrbed, N.E.: Not Examined, PSL: Prednisolone.

ちじりしく進展し、自己抗体から辺縁系脳炎を分類する試みもみられている。湯浅らは、辺縁系脳炎をその病態から分類することを提唱し、自己免疫介在性脳炎を3型に分け、抗GluR抗体が関与する脳炎を自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎の代表的なものとして位置づけた¹⁾。その一方でSLE²⁾⁻⁹⁾、Sjögren症候群¹⁰⁾、橋本病¹¹⁾¹²⁾、関節リウマチ¹³⁾、再発性多発軟

骨炎¹⁴⁾などの自己免疫疾患に辺縁系脳炎が合併することが報告され、前述の分類ではLEADと総称されている¹⁾。

SLE症例における辺縁系脳炎については、その病態に何らかの免疫学的機序が想定されるが、詳細なメカニズムは明らかにされていない。SLEに辺縁系脳炎を併発した症例は、われわれが知りえた範囲で8例の報告²⁾⁻⁹⁾がなされている (Ta-

ble 1). 病勢の増悪に関連し発症したもの²⁹⁾, 感冒様症状を契機に脳炎症状をきたしたものの³⁴⁾⁶⁷⁾, あるいは辺縁系脳炎の発症を契機にSLEの診断にいたった症例⁵⁾⁸⁾が報告されている。意識障害・記憶障害・痙攣を主症状とする報告が多いが、その一方で、幻覚、妄想あるいは自律神経障害の記載は明らかでなかった。また、抗GluR抗体陽性の非ヘルペス性辺縁系脳炎(NHALE)との相違点であるが、抗GluR抗体陽性のNHALEは妄想や幻覚などの言動異常での発症が多く¹⁵⁾, 加えて血圧や心拍の変動などの自律神経症状も記載されている。これら臨床症状の相違点については、今後、多数の報告例で検討することが必要である。

また、SLEに辺縁系脳炎を併発した既報告のうち1例⁹⁾において血清および脳脊髄液の抗GluR抗体がみとめられていた。Vogt-小柳-原田病¹⁶⁾や橋本脳症¹²⁾においても抗GluR抗体陽性の辺縁系脳炎が報告されており、SLE以外の自己免疫疾患でも抗GluR抗体が関与した辺縁系脳炎が生じる可能性がある。

抗GluR抗体関連辺縁系脳炎では、①抗GluR抗体が脳脊髄液・血清ともに出現し、②脳炎の回復期に脳脊髄液中から抗GluR抗体が消退すること、この2点の特徴とされるが、血清および脳脊髄液の抗体価を経時的に観察した本例においても抗GluR抗体の消退がみとめられており、同様のメカニズムが存在することが伺われる。高橋ら¹⁵⁾はNHALEと抗GluR抗体との関係について、急性期から慢性期において血清・脳脊髄液中の抗GluRe2抗体が高率に陽性となり、脳脊髄液中の抗GluRe2抗体は急性期から慢性期にかけて陽性率がしだいに低下することを報告している。脳炎急性期において何らかの機序で血液中に惹起された抗GluRe2抗体は感染症などで血液脳関門(BBB)が障害されると中枢神経内に進入し、GluR分子の細胞表面ドメインに作用し脳炎症状に寄与する。一方で回復期・慢性期には血液中の抗体価の低下とともにBBBの障害が改善し、脳脊髄液中の抗体価が低下することが推測される。

SLEにおける中枢神経障害については、全体の約20~30%が血栓症や血管炎に起因するとされるが、原因の多くは明らかにされていない¹⁷⁾。SLEにみとめられる抗DNA抗体は、ヒト神経細胞のGluRと交叉反応をおこすことが報告されており¹⁸⁾, 自己抗体がGluRと結合することで種々の精神症状をひきおこすことが考えられる¹⁷⁾¹⁸⁾。本症例の発症機序については、①血管炎などによるBBBの破綻とそれにひき続く抗GluR抗体の中枢神経系への進入が病態に関与している可能性、それ以外にも、種々のサイトカインがBBBの破綻に関与していることが報告されていることから¹⁹⁾, ②リンパ球表面に存在するGluRを介し放出されたサイトカインがBBBの破綻をひきおこし、抗GluR抗体が中枢神経内に進入し脳炎をひきおこす可能性などが考えられる。

SLEにおいて、辺縁系脳炎を呈する症例の少なくとも一部は抗GluR抗体を介する病態が存在する可能性がある。今後より多くの症例の集積が必要と考えられるが、中枢神経系病変をきたしたSLE症例の診断および治療を考えるうえで、抗

GluR抗体の測定ならびに経時的な抗体価の観察が重要と考えられた。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 湯浅龍彦, 藤田浩司. 辺縁系脳炎—歴史, 症状, 最新分類. BRAIN and NERVE 2010;62:817-826.
- 横関博雄, 音山和宣, 片山一朗ら. ヘルペス脳炎が疑われた CNS ループスの1例. 日本皮膚科学会誌 1991;101:837-842.
- Stübgen JP. Nervous system lupus mimics limbic encephalitis. Lupus 1998;7:557-560.
- 松瀬 大, 村井弘之, 石津尚明ら. CNS ループスによる辺縁系脳炎の一例. NEUROINFECTION 2006;11:21.
- 目黒祐子, 丹治宏明, 小寺隆雄ら. 全身性エリテマトーデス(SLE)による急性辺縁系脳炎後逆行性健忘を呈した一例(会). 神経心理学 2007;23:291.
- 石河朝子, 田口丈士, 竹口将文ら. 画像上単純ヘルペス脳炎様所見を呈した中枢神経系ループスの1例. 日本神経救急学会雑誌 2007;20:89-91.
- 佐々木信人, 佐藤温子, 長島広相ら. 全身性エリテマトーデス(SLE)に合併した自己免疫性辺縁系脳炎の1例(会). アレルギー 2009;58:1315.
- Kano O, Arasaki K, Ikeda K, et al. Limbic encephalitis associated with systemic lupus erythematosus. Lupus 2009; 18:1316-1319.
- 小林厚志, 丸山直紀, 小村景司ら. 抗GluR(グルタミン酸受容体)ε2抗体陽性の辺縁系脳炎を発症したSLEの一例(会). 日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 54回・19回. 2010. p. 480.
- 井出俊光, 飯塚高浩, 塚原信也ら. Sjögren 症候群を合併した急性辺縁系脳炎の2例. 神経内科 2003;59:121-127.
- 青田泰雄, 北川尚之, 池井佑丞ら. 辺縁系脳炎症状を呈したステロイドパルス療法が著効した橋本脳症の1例. 神経治療学 2010;27:563-566.
- 新堂晃大, 伊井裕一郎, 佐々木良元ら. 血清と髄液中の抗グルタミン酸受容体ε2抗体が陽性で非ヘルペス性急性辺縁系脳炎様の症状を呈した橋本脳症の1例. 臨床神経学 2007;47:629-634.
- 楠原智彦. 自己免疫疾患に合併する辺縁系脳炎関節リウマチ. Clinical Neuroscience 2008;26:542-545.
- Fujiki F, Tsuboi Y, Hashimoto K, et al. Non-herpetic limbic encephalitis associated with relapsing polychondritis. J NeurolNeurosurg Psychiatry 2004;75:1646-1647.
- 高橋幸利, 最上友紀子, 高山留美子ら. 辺縁系脳炎とグルタミン酸受容体抗体. BRAIN and NERVE 2010;62:827-837.
- 増田曜章, 木村成志, 石橋正人ら. 髄液抗グルタミン酸受容体ε2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. 臨床神経学 2009;49:483-487.
- DeGiorgio LA, Konstantinov KN, Lee SC, et al. A subset

- of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus. *Nat Med* 2001;7:1189-1193.
- 18) Kowal C, Degiorgio LA, Lee JY, et al. Human lupus autoantibodies against NMDA receptors mediate cognitive impairment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:19854-19859.
- 19) Engelhardt B. Immune cell entry into the central nervous system: Involvement of adhesion molecules and cytokines. *J NeuroSci* 2008;274:23-26.

Abstract

A case of acute limbic encephalitis associated with SLE accompanied with anti-glutamate receptor antibodies

Yoshitaka Yamaguchi, M.D.¹⁾, Manabu Wada, M.D.¹⁾, Keiji Kurita, M.D.¹⁾,
Yukitoshi Takahashi, M.D.²⁾ and Takeo Kato, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Hematology, Metabolism, Endocrinology and Diabetology,
Yamagata University Faculty of Medicine

²⁾National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders

A 23-year-old woman was admitted to our hospital because of consciousness disturbance and convulsion, preceded by high fever, headache and erythema multiforme. Her brain magnetic resonance images showed hyperintense lesions in the left medial temporal lobe and the left pulvinar nucleus of the thalamus on fluid attenuated inversion recovery images. Analysis of cerebrospinal fluid showed mild pleocytosis, but DNA of herpes simplex or herpes type 6 viruses was negative on PCR. Laboratory investigations showed the presence of anti-nuclear antibodies, anti-RNP antibodies and lupus anticoagulant. The clinical diagnosis was made as acute limbic encephalitis associated with SLE, and subsequent administration of prednisolone improved her conditions. In her serum and cerebrospinal fluid, anti-glutamate receptor ($\epsilon 2$, $\delta 2$, $\zeta 1$) antibodies were detected, and the titers of the antibodies decreased as the symptoms improved. Although the mechanism underlying limbic encephalitis associated with SLE remains unclear, at least in some cases, the anti-glutamate antibodies may play an important role in the pathogenesis of limbic encephalitis with SLE.

(*Clin Neurol* 2012;52:545-550)

Key words: limbic encephalitis with autoimmune disease, systemic lupus erythematosus, non-herpetic limbic encephalitis, anti-glutamate receptor antibody

症例報告

短期記憶障害を呈し抗 Ma2 抗体, 抗 NMDAR 抗体, 抗 GluRe2 抗体陽性で, 後に精巣腫瘍をみとめた傍腫瘍性辺縁系脳炎の 1 例

久保田昭洋¹⁾* 田島 孝士¹⁾ 成川 真也¹⁾ 山里 将瑞¹⁾ 深浦 彦彰¹⁾
高橋 幸利²⁾ 田中 恵子³⁾ 清水 潤⁴⁾ 野村 恭一¹⁾

要旨：生来健康な 36 歳の男性である。数カ月で進行する短期記憶障害を主訴に来院し、他の神経学的所見は正常であった。頭部 MRI にて両側海馬周辺の高信号域をみとめ、辺縁系脳炎と診断。ステロイドパルス療法、血漿吸着療法、大量免疫グロブリン療法を施行し、即時記憶障害は改善したものの近時記憶障害が残存した。各種の自己抗体を測定。髄液中の抗 NMDAR 抗体 (NR1+NR2)、抗 GluRe2 抗体、血清中の抗 Ma2 抗体の陽性をみとめた。発症 11 カ月後、エコーにて左精巣腫瘍が判明し摘出術を施行した。傍腫瘍性辺縁系脳炎でも短期記憶のみの障害で発症し、抗 Ma2 抗体と他の自己抗体を合併した症例は本邦では報告がなく、貴重な症例と考え報告した。

(臨床神経 2012;52:666-671)

Key words：抗Ma2抗体, 抗NMDAR抗体, 抗GluRe2抗体, 短期記憶, 傍腫瘍性症候群

はじめに

現在、辺縁系脳炎の分類は、ウイルス性辺縁系脳炎、自己抗体介在性辺縁系脳炎(傍腫瘍性辺縁系脳炎)、自己免疫疾患関連性辺縁系脳炎、薬物治療にともなう辺縁系脳炎、妊娠にともなう辺縁系脳炎に大別されている¹⁾。自己抗体介在性辺縁系脳炎は、抗原が細胞内と細胞膜の 2 種類に分類される。細胞内抗原は抗 Hu 抗体がその代表で、症状が急速に進行し各種治療に抵抗性といわれている。細胞膜抗原は抗 NMDAR 抗体が代表的で、経過はきわめて重篤であるが治療反応性が良好といわれている。

本例は、細胞内抗原に対する抗 Ma2 抗体、細胞外抗原に対する抗 NMDAR 抗体、抗 GluRe2 抗体が共に陽性で、初発症状は短期記憶障害のみで亜急性の進行を示したきわめてまれな症例であると考えた。

症 例

患者：36 歳、男性

主訴：数分前の記憶がない

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2010 年 7 月上旬から家人より少し前のことを忘

れてしまう記憶障害を指摘された。前医頭部 MRI にて両側海馬周辺に高信号域をみとめ、8 月に当科を紹介受診した。

入院時現症：一般身体所見では血圧 116/78mmHg、脈拍 108/分、整、体温 36.9℃。胸部・腹部・四肢に異常所見はなかった。

神経学的検査：意識清明で疏通は良好、構音障害はないが記憶障害をみとめた。髄膜刺激徴候はなし。脳神経、運動系、感覚系、協調運動、反射系に異常はなかった。

神経心理学的所見：WAIS-R (Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised) では言語性 IQ : 96、動作性 IQ : 99、全検査 IQ : 97 であった。WMS-R (Wechsler Memory Scale-Revised) (正常は 100±15) では言語性記憶 67、視覚性記憶 60、一般的記憶 60、注意/集中 129、遅延再生 50 以下と即時記憶・近時記憶ともに低下をしていた。WCST (Wisconsin Card Sorting Test) では CA (categories achieved ; 達成カテゴリ) : 5、PEM (perserverative errors of Milner ; Milner 型保続) : 3、DM (difficulty of maintaining set ; set の維持困難) : 0 であった。CAT (clinical assessment for attention) では的中率 100% であった。高次動作性検査では失行はなく、高次視知覚検査では失認はなかった。

検査所見：血算・生化学・凝固・腫瘍マーカー・ウイルス抗体価・甲状腺機能・自己免疫疾患に関連する各種項目に異常はなかった。脳脊髄液は、無色透明、初圧 110mmH₂O、細胞

*Corresponding author: 埼玉医科大学総合医療センター神経内科 [〒350-8550 埼玉県川越市鴨田 1981 番地]

¹⁾埼玉医科大学総合医療センター神経内科

²⁾国立静岡てんかん・神経医療センター

³⁾金沢医科大学脳脊髄神経治療学 (神経内科学)

⁴⁾東京大学医学部附属病院神経内科

(受付日：2012 年 3 月 2 日)

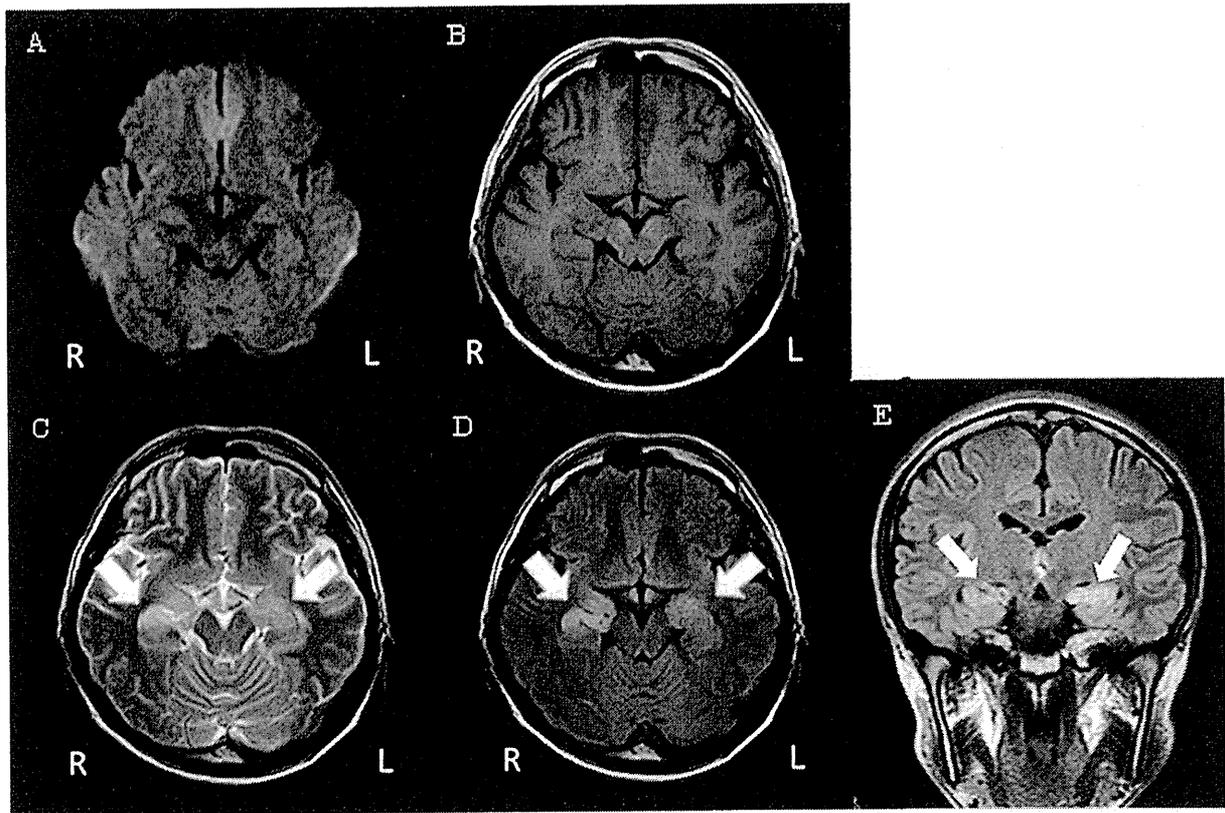


Fig. 1 Brain MRI on admission (axial and coronal) (1.5T).

Diffusion weighted image (A; TR 8,000ms, TE 80ms), T₁ weighted image (B; TR 2,000ms, TE 10ms), T₂ weighted image (C; TR 5,000ms, TE 92ms), FLAIR image (D; TR 12,000ms, TE 93ms, E; TR 12,000ms, TE 96ms). High intensity lesions were found in bilateral hippocampus; right dominant (arrow).

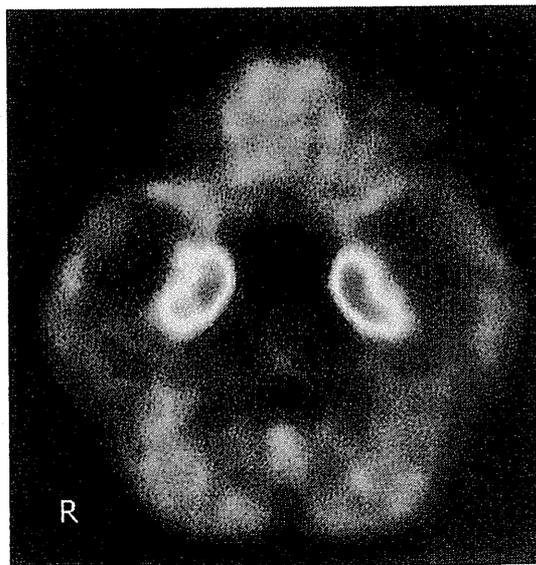


Fig. 2 Brain FDG-PET (2-18Fluoro-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography) image. Image demonstrating focal area of hypermetabolism in bilateral hippocampus.

数：2/μl(単核球), 蛋白：12mg/dl, 糖：62mg/dl(血糖：94), IgG index：0.81, HSV-DNA-PCR (-), 病理細胞診：class Iであった。脳波は、全般にやや徐波をみとめた。

入院時頭部 MRI では、T₂・FLAIR にて両側海馬周辺に高信号域をみとめた (Fig. 1)。2-18Fluoro-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography (FDG-PET) は、両側海馬周辺に高集積像はみとめるも、精巣もふくめ他部位に異常集積像はなかった (Fig. 2)。脳 Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) では、両側角回周辺・前頭葉に中等度の血流低下をみとめた。

入院後経過：短期記憶障害は潜在性に出現し、その後緩徐に進行。頭部 MRI や PET での海馬周辺所見より、辺縁系脳炎と診断した。傍腫瘍性症候群をうたがい PET を施行したが腫瘍はみいだせなかった。記憶検査の WMS-R にて即時記憶・近時記憶ともに障害をみとめた。病因として自己抗体介在性辺縁系脳炎をうたがい、免疫療法を検討した。まずステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾン 500mg/日, 6日間) を施行した。次に一定の効果が期待でき、単純血漿交換と比較し補充液が不要で、副作用が少ないため、血漿吸着療法 (TR350 カラム, 血漿処理量 1,500ml, 3日間) を選択した。さらに大量免疫グロブリン療法 (400mg/kg/日, 5日間) を施行した。

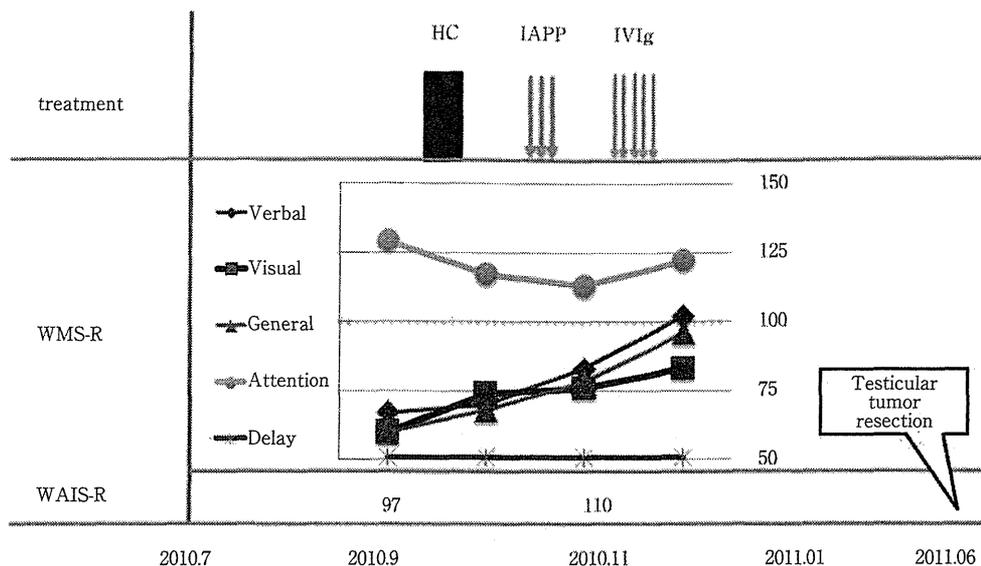


Fig. 3 Clinical course.

HC: high-dose intravenous corticosteroids, IAPP: immune adsorption plasmapheresis, IVIg: intravenous immunoglobulin, PET: positron emission tomography, WMS-R: Wechsler memory scale-revised, WAIS-R: Wechsler adult intelligence scale-revised.

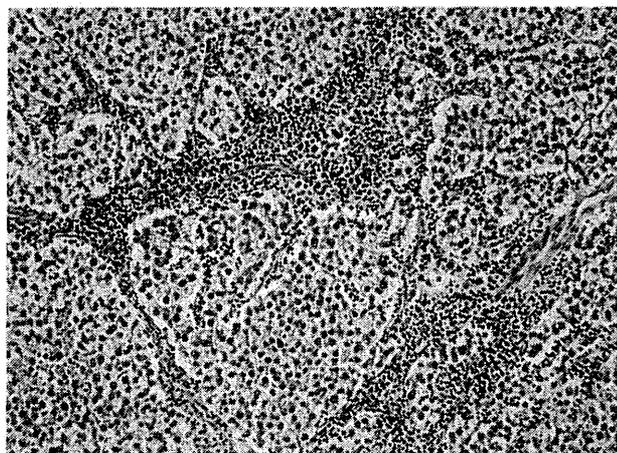


Fig. 4 Pathology of seminoma in left testicle.

There are aggregates of tumor cells and infiltrations of lymphocytes; two cell pattern. HE stain, $\times 400$.

経過中、軽度の易怒性をみとめた。各治療前後において WMS-R にて評価し言語性記憶、視覚性記憶、一般的記憶の即時記憶障害は改善傾向を示した (Fig. 3)。しかし、遅延再生の近時記憶障害は残存した。再度施行した頭部 MRI に大きな変化はなく、両側海馬の高信号域は残存した。各種抗神経抗体を測定、抗 NMDAR 抗体 (NR1 + NR2) と抗 GluRe2 抗体ともに血清では陰性、髄液にて陽性、抗 Ma2 抗体は血清にて陽性であった。一方、血清中の抗 VGKC 抗体、抗 Hu 抗体、抗 Ri 抗体、抗 Yo 抗体、抗 P 抗体、抗 amphiphysin 抗体、抗 Ma1 抗体、抗 Recoverin 抗体はいずれも陰性であった。

抗 Ma2 抗体陽性であることから定期的に精巣エコーを施

行し、発症 11 カ月後の 2011 年 6 月に左精巣に腫瘤をみとめた。同月に精巣摘出術を施行し、病理組織検査にて精上皮腫と診断にいたった (Fig. 4)。近時記憶障害の改善はみとめなかった。その後再発、転移はみとめていない。2011 年 7 月施行した頭部 MRI では海馬周辺の高信号域は改善傾向を示し、現在、復職はしたものの記憶障害は残存している。

考 察

本症例は、頭部 MRI で両側の海馬周辺に高信号域をみとめ、自己抗体介在性辺縁系脳炎をうたがいが、関連する自己抗体を測定したところ抗 Ma2 抗体、抗 NMDAR 抗体、抗 GluRe2 抗体が陽性であった。抗 Ma2 抗体陽性脳炎²³⁾と抗 NMDAR 抗体陽性脳炎⁴⁾を比較すると、男性であること、症状が数週から半年程度かけて進行していることから、本例は抗 Ma2 抗体陽性脳炎に類似していると考えた。抗 Ma2 抗体陽性脳炎では 89% 以上の確率で腫瘍を合併するとの報告⁵⁾があり、精巣腫瘍がほとんどであることから、無症状であったが定期的に精巣エコーを施行し 11 カ月後に左精巣腫瘍をみとめ、精巣摘出術にて精上皮腫をみとめた。

本邦における抗 Ma2 抗体陽性の報告例をまとめた (Table 1)。本症例をふくめ 8 例の報告があり、年齢は 35~69 歳。性別は、男性 6 例、女性 2 例と男性に多い。発症形式は、3 例が亜急性、2 例が慢性、3 例は不明であり、ゆっくりとした発症である。初発症状は、8 例中 5 例に過眠、複視、4 例に記憶障害をみとめた。その他に幻覚、けいれんなどがみられた。頭部 MRI の病変は、全例で側頭葉内側 (海馬や扁桃体をふくめ) にみとめ、それに加え 3 例には視床下部、脳幹にあり、他は前頭葉、脊髄などが続いた。本例の症状は短期記憶障害と軽度の易

Table 1 Cases reports of the patients with anti-Ma2 antibody in Japan.

Case	Age	Sex	Onset type	Primary Symptoms	Additional Symptoms	MRI	Effect of immunotherapy	Tumor	Effect of resection
Sahashi et al ⁹⁾ 2002	69	F	chronic	hypersomnia, amnesia, diplopia, hallucination	fever, depression, dysorientation, et al	bilateral mesial temporal lobe, amygdala, hippocampus, hypothalamus	effective (HC)	mamma	ineffective
Misawa et al ¹⁰⁾ 2005	61	M	unknown	hypersomnia, diplopia, hallucination, dysphagia, et al		dorsal brain stem, hippocampus, amygdala et al	effective (IVIg, HC)	unknown	not resection
Waragai et al ¹¹⁾ 2006	36	M	unknown	amnesia, hypersomnia, diplopia, convulsion	progressive muscular atrophy of upper limb	right frontal, bilateral mesial temporal lobe, cervical spinal cord	effective (HC, IVIg)	testicular	unknown
Matsumoto et al ¹²⁾ 2007	40	M	subacute	diplopia, unsteadiness of gait	extrapyramidal sign, Irritability et al	medial temporal lobe, thalamus, pulvinar, pons	ineffective (IVIg)	testicular	temporal
Kimura et al ¹³⁾ 2008	35	M	chronic	testicular mass, diplopia, amnesia, hypersomnia,	convulsion, loss of libido et al	hypothalamus, bilateral mesial temporal lobe	ineffective (HC, IVIg)	testicular	temporal
Norimatsu et al ¹⁴⁾ 2009	69	M	subacute	ataxic gait, Hypersomnia	vertical eye movement disorder	bilateral mesial temporal lobe, midbrain, hypothalamus	unknown	gastro, testicular	effective
Okazaki et al ¹⁵⁾ 2011	57	F	unknown	fever, erythema, disturbance of consciousness, convulsion		left mesial temporal lobe	effective (PE, HC)	unexplored	not resection
Kubota et al 2012 (present case)	36	M	subacute	short-term memory disturbance	mild irritability	bilateral hippocampus,	effective (HC, IVIg, IAPP)	testicular	ineffective

怒性のみであり, 他症例より明らかに臨床症候が少ない。頭部 MRI 病変部位が海馬周辺のみと限局しているため, この症例は症状も限定されたと考えられた。治療としての免疫療法の効果は, 8 例中 5 例で有効であった。内容は本例以外ではそれぞれ認知機能, 幻聴・幻視, 臨床症状, 身体所見が改善したとされ, 詳細に記憶障害の改善を示したと報告しているものはなかった。記憶障害は, 保持時間から短期記憶障害と長期記憶障害に大別され, さらに短期記憶障害は, 即時記憶障害と近時記憶障害に分類される。本症例は, 入院時, 短期記憶障害をみとめたが, そのうち免疫療法にて即時記憶障害は改善し, 近時記憶障害は残存した。即時記憶障害が免疫療法に治療反応性がある可能性が示唆された。腫瘍の検討では 8 例中 6 例に腫瘍が発見され, そのうち 5 例に精巣腫瘍をみとめた。腫瘍摘除の検討では手術を施行したのは 5 例, 1 例有効, 2 例一時的に有効, 2 例は無効であった。腫瘍治療や免疫療法の効果についての山本ら⁹⁾の報告では, 20~40% の症例で神経症状の進行が停止, 1/3 程度は改善するとまとめている。今回の検討では, 8 例中全例にていずれかの治療に効果がみられており, 抗 Ma2 抗体陽性脳炎の治療反応性は高いことが示された。記憶障害のみの症候でも傍腫瘍性辺縁系脳炎が存在することがあり, 今後, 留意する必要があると思われる。

本邦において複数の抗神経抗体の共存例は, 鮫島らの抗

Hu 抗体と抗 GluRe2 抗体の合併した 1 例⁷⁾, Tachibana らの抗 GluRe2 抗体と抗 NMDAR 抗体の合併した 1 例⁸⁾の 2 報告のみであった。世界的にも抗 Ma2 抗体は他の抗神経抗体との合併は少ない。抗 Ma2 抗体に関しては報告数自体が少ないが, 38 例の抗 Ma2 抗体の報告例⁹⁾では他の抗体合併例はなし。22 例の抗 Ma 抗体の報告例⁵⁾では, 唯一抗 Hu 抗体と共存した肺癌の 1 例がある。本例が抗 Ma2 抗体と他の抗神経抗体と共存していることは本邦では初であった。鮫島らは細胞膜抗原に対する抗 GluRe2 抗体が辺縁系脳炎に関与していた可能性を考察している。抗神経抗体の合併している症例では, 典型的な臨床像と類似している抗神経抗体からそれに多い腫瘍を検索することで, 腫瘍発見につながる可能性がある。

本論文の要旨は第 198 回関東・甲信越地方会で発表した。

謝辞: 本症例の各抗体を測定いただきました各先生に深謝いたします。鹿児島大学神経内科 渡邊 修先生(抗 VGKC 抗体), 筑波大学神経内科 石井亜紀子先生(抗 amphiphysin 抗体)。

※本論文に関連し, 開示すべき COI 状態にある企業, 組織, 団体はいずれもありません。

文 献

- 1) 関 守信, 鈴木重明, 鈴木則宏. 辺縁系脳症. 日本臨床 2011; 69:442-447.

- 2) Dalmau J, Graus F, Villarejo A, et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain* 2004;127:1831-1844.
- 3) 森田昭彦, 亀井 聡. 細胞内抗原認識抗体陽性辺縁系脳炎. *BRAIN and NERVE* 2010;62:347-355.
- 4) Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011;10:63-74.
- 5) Hoffmann LA, Jarius S, Pellkofer HL, et al. Anti-Ma and anti-Ta associated paraneoplastic neurological syndromes: 22 newly diagnosed patients and review of previous cases. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2008;79:767-773.
- 6) 山本知孝, 辻 省次. 抗 Ma2 抗体陽性脳炎と傍腫瘍性辺縁系脳炎. *BRAIN and NERVE* 2010;62:838-851.
- 7) 鮫島祥子, 立石貴久, 荒畑 創ら. 抗 Hu 抗体, 抗 GluRe2 抗体ともに陽性で辺縁系脳炎を合併した末梢神経障害の 1 例. *臨床神経学* 2010;50:467-472.
- 8) Tachibana N, Shirakawa T, Ishii K, et al. Expression of various glutamate receptors including N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) in an ovarian teratoma removed from a young woman with anti-NMDAR encephalitis. *Intern Med* 2010;49:2167-2173.
- 9) Sahashi K, Sakai K, Mano K, et al. Anti-Ma2 antibody related paraneoplastic limbic/brain stem encephalitis associated with breast cancer expressing Ma1, Ma2, and Ma3 mRNAs. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2003;74:1332-1335.
- 10) 三澤多真子, 藤ヶ崎浩人, 富満弘之ら. 抗 Ma2 抗体関連脳炎の 61 歳男性例 臨床像と画像の経時的変化 (会). *臨床神経学* 2005;45:543.
- 11) Waragai M, Chiba A, Uchibori A, et al. Anti-Ma2 associated paraneoplastic neurological syndrome presenting as encephalitis and progressive muscular atrophy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2006;77:111-113.
- 12) Matsumoto L, Yamamoto T, Higashihara M, et al. Severe hypokinesia caused by paraneoplastic anti-Ma2 encephalitis associated with bilateral intratubular germ-cell neoplasia of the testes. *Mov Disord* 2007;22:728-731.
- 13) Kimura M, Onozawa M, Fujisaki A, et al. Anti-Ma2 paraneoplastic encephalitis associated with testicular germ cell tumor treated by carboplatin, etoposide and bleomycin. *Int J Urol* 2008;15:942-943.
- 14) 則松賢次, 牧原典子, 横山友恵ら. 原因腫瘍の診断に苦慮した抗 Ma-2 抗体関連脳炎の一例 (会). *臨床神経学* 2009;49:309.
- 15) 岡崎真央, 桑原 基, 鈴木秀和ら. SLE を伴う抗 Ma-2 抗体陽性傍腫瘍性辺縁系脳炎の 1 例 (会). *臨床神経学* 2011;51:792.

Abstract**Anti-Ma2, anti-NMDA-receptor and anti-GluR ϵ 2 limbic encephalitis with testicular seminoma:
short-term memory disturbance**

Akihiro Kubota, M.D.¹⁾, Takashi Tajima, M.D.¹⁾, Shinya Narukawa, M.D.¹⁾,
Masamizu Yamazato, M.D.¹⁾, Hikoaki Fukaura, M.D.¹⁾, Yukitoshi Takahashi, M.D.²⁾,
Keiko Tanaka, M.D.³⁾, Jun Shimizu, M.D.⁴⁾ and Kyoichi Nomura, M.D.¹⁾
¹⁾Department of Neurology, Saitama Medical Center, Saitama Medical University
²⁾National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders
³⁾Department of Neurology, Kanazawa Medical University
⁴⁾Department of Neurology, University of Tokyo, Graduate School of Medicine

A 36-year-old man presented with cognitive impairment and disturbance of short-term memory functions with character change. Cerebrospinal fluid analysis revealed no abnormalities; however, brain MRI revealed high-signal intensity from bilateral hippocampus lesions on fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) images and T₂ weighted images. The 18F-fluorodeoxyglucose PET demonstrated high glucose uptake in the bilateral hippocampus lesions. He was diagnosed as limbic encephalitis, and was administered high-dose intravenous methylprednisolone and immune adsorption plasma therapy followed by intravenous immunoglobulin therapy. MRI abnormalities improved after treatment but recent memory disturbance remained. Ma2 antibody, NMDA-receptor antibody, and GluR ϵ 2 antibody were positive. Eleven months after the onset of disease, the tumor was identified in left testicle by ultrasound and removed the tumor. The pathological findings were seminoma. We experienced a case of paraneoplastic limbic encephalitis associated with seminoma with short-term memory disturbance. The occurrence of paraneoplastic limbic encephalitis with antibodies against cell membrane (NMDA-receptor antibody and GluR ϵ 2 antibody) and intracellular (Ma2 antibody) is rare even in the literature.

(Clin Neurol 2012;52:666-671)

Key words: anti-Ma2 antibody, anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody, anti-glutamate receptor antibodies, short-term memory, paraneoplastic syndromes

＜教育講演 (1)―3＞

自己免疫性介在性脳炎・脳症の診断・治療スキーム

高橋 幸利

要旨：感染などともなう免疫反応によって脳炎症状がおこる2次性脳炎（脳症）には、自然免疫が関与するものと、獲得免疫が関与するものが存在する。後者の内で細胞表面抗原に対する自己抗体の関与する脳炎では比較的予後が良いとされる。抗NMDA型Glutamate receptor (GluR)抗体の関与する脳炎は、小児から40歳までくらいの成人に多く、辺縁系症状で発病、抗体がNMDA型GluRの内在化をおこし、NMDA型GluR拮抗作用―機能抑制をもたらす。脳炎症状を起こすと考えられている。抗voltage-gated potassium channel (VGKC)抗体の関与する脳炎には抗Leucine-rich glioma-inactivated 1 (LGI1)抗体および抗contactin-associate protein (CASPR)2抗体による脳炎があるが、男性に多い。α-enolaseのN末に対する抗体（抗NAE抗体）による橋本脳症の臨床特徴は幅広く、抗TPO抗体スクリーニング陽性例では抗NAE抗体による確定診断が必要である。

（臨床神経 2012;52:836-839）

Key words：自己免疫介在性脳炎, 抗NMDA型GluR抗体, 抗VGKC抗体, 抗LGI1抗体, 抗Caspr 2抗体

ウイルス感染と免疫反応

ウイルス感染で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 (Fig. 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-α, IFN-β)や、炎症性サイトカインのTumor necrosis factor α (TNFα)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、感染細胞をアポトーシスに導き、TNFαは血管内皮を活性化したり発熱をもたらしたりする。TNFα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。

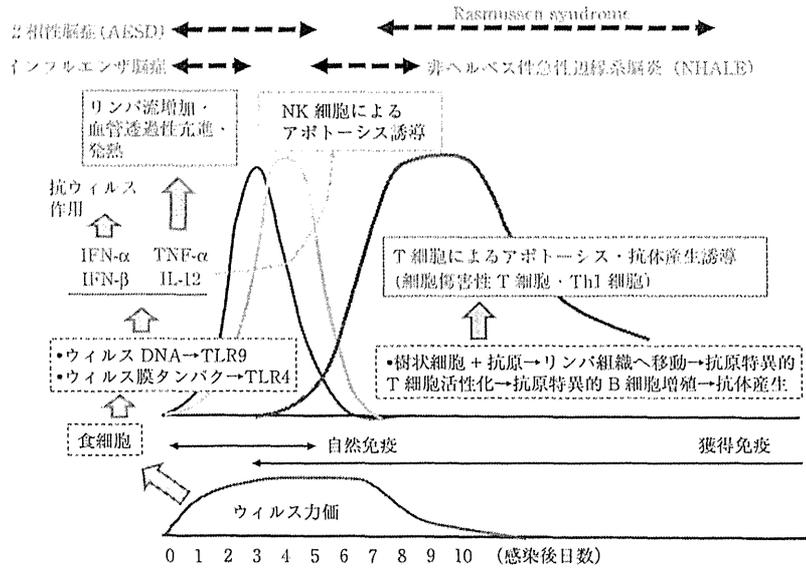
脳炎（脳症）の分類

感染に関係する急性脳炎・脳症には、ウイルスの中枢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）と、気道感染などともなう駆動された免疫反応によって脳炎症状がおこる2次性脳炎（脳症）に分類される。2次性脳炎は、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枢神経系直接侵襲が否定される症例である。2次性脳炎の多くは「異物を認識し排除するための役割

を持つ免疫系が、自分自身の正常な細胞や組織に対してまで過剰に反応し攻撃を加えてしまう」自己免疫が関与する病態と思われる。自己免疫がかかわる脳炎（脳症）には、発熱などの感染症状とほぼ同時に脳炎症状が出現し自然免疫が関与するインフルエンザ脳症などと、発熱などの感染症状出現から約1週間で脳炎症状が出現し獲得免疫が関与する非ヘルペス性急性辺縁系脳炎（non-herpetic acute limbic encephalitis, NHALE）などがある。起因ウイルスと病態が必ずしも1対1の関係にあるわけではなく、インフルエンザウイルス感染による脳炎には、①サイトカインの関係するインフルエンザ脳症、②自己抗体が関与するNHALE、③自己反応性細胞傷害性T細胞が関与するRasmussen症候群などがある。感染によって誘導される自己免疫の種類によって脳炎の病態は特徴づけられ、年齢がある程度規定している可能性があると考えている。すなわち、乳幼児では自然免疫による感染初期発病型が多く、学童期以降では抗原特異的獲得免疫による感染後1~2週で発病する型が多い。細胞表面抗原に対する自己抗体の関与する脳炎では比較的予後が良いとされる。

自己抗体の関与する脳炎の歴史・疫学

細胞表面に発現する神経分子に対する抗体ともなう脳炎の報告は、2001年の抗voltage-gated potassium channel抗体（抗VGKC抗体）による非傍腫瘍性辺縁系脳炎に始まる¹⁾。2002年にわれわれは、NHALEをふくむ脳炎症例で抗GluN2B抗体（抗GluRε2抗体、抗NR2B抗体とも呼ばれる）陽性例を報告した²⁾³⁾。その後2007年にDalmauらが卵巣奇形腫ともなう急性辺縁系脳炎（NHALE-OT）におけるNMDA型GluR複合体抗体を報告⁴⁾。抗NMDA型GluR抗体が関与する脳炎が広く知られるところとなった。その後2009年には



免疫生物学-免疫系の正常と病理-原書第5版-笹月健彦監訳, p83, 南江堂を改変

Fig. 1 ウイルス感染免疫と脳炎・脳症.

Table 1 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 _B R 抗体	抗 AMPAR 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 (平均 58)
性	小児: 男>女 成人: 男<女	65% 男	85% 男	男=女	90% 女性	女性		81% 女性
臨床症状	急性に、言動異常、記憶障害、他	亜急性に、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>精神病理>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	
抗体サブクラス	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; GABA_BR, γ-aminobutyric acid type B receptor; AMPAR, α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor; GAD, glutamic acid decarboxylase; GlyR, glycine receptor; NAE, N-terminal α-enolase

抗 GluA1/GluA2 抗体陽性の傍腫瘍性辺縁系脳炎例が報告され、2010 年には抗 VGKC 抗体のエピトープが K+チャネルのものではなく K+チャネルに結合する leucine-rich glioma-inactivated 1 (LGI1), contactin-associate protein 2 (CASPR2) であることが報告された⁵⁾。Vincent らの開発した初期の抗 VGKC 抗体の測定法は、¹²⁵I-α-DTX で VGKC を標識し、患者血清を免疫沈降した放射活性により判定されていたが、VGKC に結合すると考えられていた患者 IgG は、VGKC ではなく VGKC と複合体を形成する LGI1, CASR2 に結合し

ていたことが判明した。

現在では 8 種類以上の自己抗体介在性の脳炎(脳症)が知られている (Table 1)。英国での前方視的疫学調査によると、脳炎の原因は単純ヘルペス脳炎 (19%)>Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) (11%)>抗 NMDA 型 GluR 抗体脳炎 (4%)>水痘帯状疱疹ウイルス脳炎 (4%)>抗 VGKC 抗体脳炎 (3%) の順で、自己抗体の関係する脳炎では抗 NMDA 型 GluR 抗体によるものが多いとされる⁶⁾。表に示した自己抗体の関与する脳炎のうち、代表的な 3 つの脳炎を記

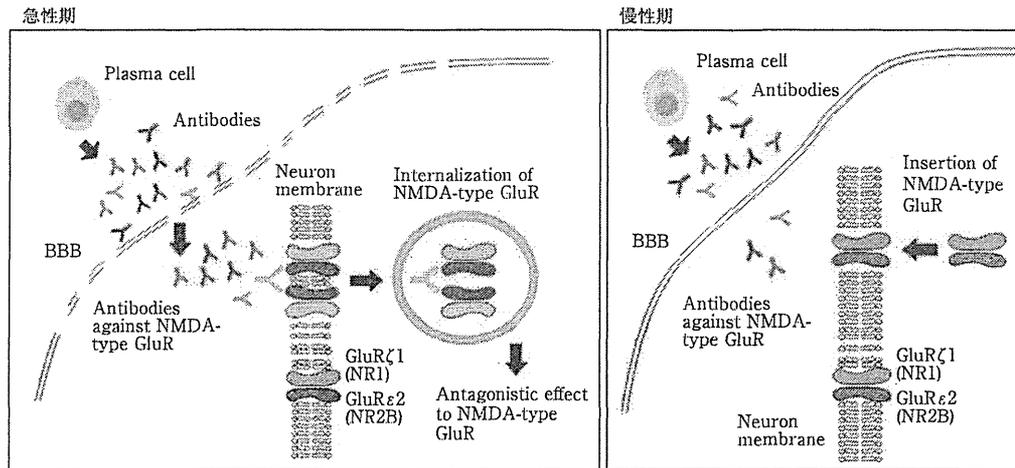


Fig. 2 抗NMDA型GluR抗体脳炎(NHALE等)の病期と抗NMDA型GluR抗体.

載する。

抗NMDA型GluR抗体に関与する脳炎

小児から40歳までくらの成人(平均26.5歳)に多く、発熱後数日して言動の異常などの辺縁系症状で発病し、その後痙攣一重積もみられることがある(Table 1)。卵巣奇形腫を合併する症例では重症となることが多く、呼吸不全などの自律神経症状、口部の不随意運動などが長期に続くことがある。NMDA型GluR複合体を形成するサブユニットであるNR2B(GluRε2)やNR1(GluRζ1)の細胞外ドメインをエпитオープとする抗体が、NMDA型GluRの内在化をおこし、NMDA型GluR拮抗作用一機能抑制をもたらす、脳炎症状に関与すると考えられている⁷⁾⁸⁾(Fig. 2)。抗体については、末梢で産生されて血液脳関門の破綻により中枢神経系にいたるとするわれわれやVincentの説と、中枢神経系にいたった形質細胞が産生しているというDalmau説がある。抗体が髄液中から消失するとNMDA型GluRが細胞膜に再挿入・維持されて神経機能が回復するとわれわれは考えている。1次性脳炎にくらべて生命予後・ADL予後は良いが、記憶の面での後遺症が60%程度に残る。詳しくは研究班のHP(<http://www.shizuokamind.org/wp-content/uploads/2012/03/06-1-2-15.pdf>)を参照願いたい。

抗VGKC関連蛋白抗体に関与する脳炎

抗VGKC抗体脳炎は、非ヘルペス性辺縁系脳炎の約20%を占め、壮年期に発病し、亜急性の経過をたどるとされ、多様性があり、認知障害、てんかん、自律神経障害などの症状が多いとされていた。抗LGI1抗体による脳炎では60歳前後の症例に亜急性・急性に記憶障害・てんかん発作をきたすが、MRI病変が高頻度であるとされている(Table 1)。抗LGI1抗体にくらべてまれである抗Caspr2抗体による脳炎は、胸

腺腫を合併することが多く、85%が男性で、Neuromyotonia、不眠、混迷、幻覚などの精神症状、多汗などの自律神経障害、神経因性疼痛などの症状を呈するMorvan症候群という臨床特徴を示すことが多いとされる。

α-enolaseのN末に対する抗体に関与する橋本脳症

橋本脳症は慢性甲状腺炎(橋本病)にともなう自己免疫性脳症で、20歳台と50歳台に二峰性のピークがあり、平均58歳で発病する(Table 1)。女性に多く、①急性脳症型(7割)、②慢性精神失調型(2割)、③その他(小脳失調型他)の病型に分けられ、臨床スペクトラムが広い⁹⁾。診断マーカーとしては、抗TPO抗体などの抗甲状腺抗体が全例で陽性で、髄液の蛋白上昇、細胞数正常も参考となる。確定診断はα-enolaseのN末に対する抗体(抗NAE抗体)によるが、この抗体は感度が低く43%に陽性となるにすぎず、陰性でも橋本脳症を否定できない、ステロイドが有効である。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Buckley C, Oger J, Clover L, et al. Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2001;50:73-78.
- 2) 高橋幸利. 小児期中枢神経系感染症による難治てんかんにおける抗GluRε2自己抗体の存在. *日本小児科学会誌* 2002;106:1402-1411.
- 3) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al. Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. *Neurology* 2003;61:891-896.
- 4) Dalmau J, Tüzün E, Wu H, et al. Paraneoplastic Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis Associated with Ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007;61:25-36.

- 5) Irani SR, Alexander S, Waters P, et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain* 2010;133:2734-2748.
- 6) Granerod J, Cunningham R, Zuckerman M, et al. Causality in acute encephalitis: defining aetiologies. *Epidemiol Infect* 2010;138:783-800.
- 7) Hughes EG, et al. Cellular and Synaptic Mechanisms of Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *The Journal of Neuroscience* 2010;30:5866-5875.
- 8) Takano S, Mori H, Takahashi Y, et al. Detection of autoantibody against extracellular epitopes of N-methyl-D-aspartate receptor by cell-based assay. *Neurosci Res* 2011;71:294-302.
- 9) 松永晶子, 米田 誠. 抗N末端 α エノラーゼ抗体陽性橋本脳症. *RinshoByori* 2009;57:271-278.

Abstract

Diagnostic and therapeutic scheme of autoimmune mediated encephalitis/encephalopathy

Yukitoshi Takahashi, M.D.

National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders

Secondary encephalitis (encephalopathy) causally related with immune response induced by infection, etc., includes encephalitis mediated by innate immunity and adaptive immunity. In the latter, encephalitis mediated by antibodies to molecules at cell-surface of neuron seems to have relatively better outcome.

In patients with encephalitis mediated by antibodies to NMDA-type glutamate receptors (NR), mean onset age is 26.5 years old, and the major initial symptoms are limbic symptoms including abnormal behavior, etc. The antibodies are causally related with internalization of NRs, resulting in antagonistic effect of NRs related with symptoms of encephalitis.

In patients with encephalitis mediated by antibodies to voltage-gated potassium channel (VGKC), predominant affection of males are observed, and antibodies to leucine-rich glioma-inactivated 1 (LGII) and contactin-associate protein (CASR) 2 are found as major epitopes.

Patients with Hashimoto encephalitis mediated by antibodies to n-terminal of α -enolase (NAE) have broad spectra of clinical characteristics. Antibodies to TPO can be the marker for diagnosis, and thereafter, confirmation of antibodies to NAE is necessary for definitive diagnosis.

(*Clin Neurol* 2012;52:836-839)

Key words: autoimmune mediated encephalitis, autoantibodies to NMDA-type glutamate receptor, autoantibodies to voltage-gated potassium channel, autoantibodies to LGII, autoantibodies to Caspr2

＜特異な病態を呈する脳炎・脳症・髄膜炎＞

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎

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

I. 疾患の概念, 病因, 病態

辺縁系脳炎は海馬・扁桃体などの辺縁系を主座とする脳炎で、辺縁系症状とよばれる特徴的な症状が診断のポイントとなる。当初は、傍腫瘍性の亜急性の経過をとる辺縁系脳炎の報告が主体であった¹⁾が、腫瘍を合併しない急性経過の症例の報告も増加している。成人領域の急性辺縁系脳炎では、ウイルスの判明している脳炎では単純ヘルペスウイルス (HSV) による脳炎が最も多く、ヘルペス脳炎かどうか、辺縁系脳炎の治療戦略上重要であった。そのため、1994年に楠原らはHSV陰性で腫瘍の合併のない症例群を非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (non-herpetic acute limbic encephalitis: NHALE) として報告した²⁾。NHALEの病因としては、NMDA型グルタミン酸受容体 (N-methyl-D-aspartate-type glutamate receptor: NR), 電位依存性カリウムチャンネル (voltage-gated potassium channel: VGKC) 複合体等に対する神経自己抗体が知られている。

本稿では、われわれの施設にグルタミン酸受容体 (GluR) に対する抗体検査を目的に情報提供されたNHALE 100例 (成人+小児) のデータを基に記載する。

II. 発生頻度, 好発年齢

日本の成人の非ヘルペス性辺縁系脳炎罹患率は4.7/100万人年で、急性脳炎罹患率は19.0/100万人年であることから、急性脳炎の24.5%を占めると推定される³⁾。われわれの100例の検討では、発病年齢 26.5 ± 18.7 歳 (平均 \pm SD) (2~81歳) で、男性49例、女性51例であった。思春期から若年成人期では女性が多かった (図1A)。

III. 症 状

感染症などの先行症状は75.0%に認め、発熱のみ (35%) > 感冒などの上気道炎症症状 (25%) が多かった (図1B)。先行症状から神経症状出現までの間隔は 6.4 ± 4.2 日 (平均 \pm SD) であった。初発神経症状では行動異常 (74%), 記憶障害 (7%), 幻覚 (5%) などが多かった (図1C)。小児の行動異常の症状としては、“髪の毛が全部抜けちゃった” といった奇妙な発言や行動がみられたり、暴れてパニック様になったり、突然泣き出したりしたといったものがあつた。初発神経症状から 4.3 ± 4.9 日 (平均 \pm SD) でけいれんなどの発作症状が59/81例 (小児の20/33例) に出現し、そしてさらにけいれん重積が31/76例 (小児の10/34例) に 2.7 ± 6.3 日間 (平均 \pm SD) 出現した。

IV. 診断の進め方

診断は、① 明らかな意識障害出現前の急性期初期に辺縁系症状がみられ、② その後急性に意識障

TAKAHASHI Yukitoshi UEDA Yuki HOTATE Mamiko
YAMAGUCHI Tokito NASU Hirotsato TAKAYAMA Ramiko
* 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター小児科
(〒420-8688 静岡市葵区漆山886)
TEL 054-245-5446 FAX 054-247-9781
E-mail: takahashi-ped@umin.ac.jp
** 岐阜大学医学部小児病態学

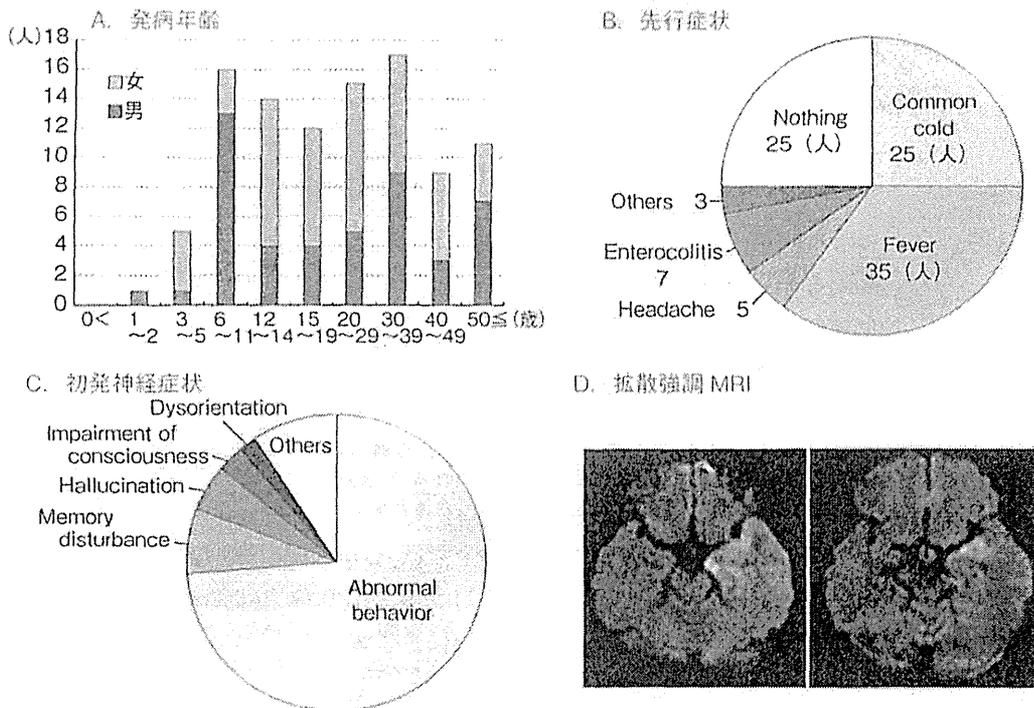


図 1 非ヘルペス性急性性辺縁系脳炎 (NHAE) の臨床特徴
 辺縁系症状で発病し、HSV 感染が否定でき、卵巣奇形腫など腫瘍の合併のない脳炎症例を NHAE とし、100 例で検討した。

害を含む脳炎症状が出現・経過した症例で、③ HSV 中枢神経系感染が否定され、④ 髄液内に NR に対する抗体などの証明があった場合に NHAE の中核群と診断する (図 2)。

V. 画像診断

NHAE 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 (図 1 D) が、頻度は 14.3% と少なく、早期にみられる傾向がある。詳しくは「急性性辺縁系脳炎等の自己免疫介在性脳炎・脳症」の診断スキーム-20101017-(<http://www.shizuoka mind.org/wp-content/uploads/2012/03/06-1-2-15.pdf>) を参照されたい。

VI. 血液・髄液検査

髄液検査 (平均 ±SD) では、細胞数 64.5 ±

141.3/mm³、蛋白 46.2 ± 55.0 mg/dL、IgG 4.3 ± 5.2 mg/dL と軽度上昇がみられ、IgG-index 2.1 ± 3.3 の上昇がみられた。

抗 NR 抗体 (ELISA) は、NR2B、NR1 両者に対する髄液抗体が有意に高値で、発病後経過とともに低下していく (図 3)。Dalmau らの開発した cell-based assay による抗 NR 複合体抗体は急性期髄液の 75% で陽性であった。NR の構造、抗 NR 抗体エピトープ、その病態機能については文献を参照されたい^{4,5)}。

VII. 生理学的検査

発作間歇時脳波では急性期には全般性あるいは局在性の徐波がみられ、回復とともに消失し、退院時には α 帯域の基礎波が回復した (図 4)。

VIII. 疾患特異的検査

NHAE に特異的な検査はなく、われわれの測

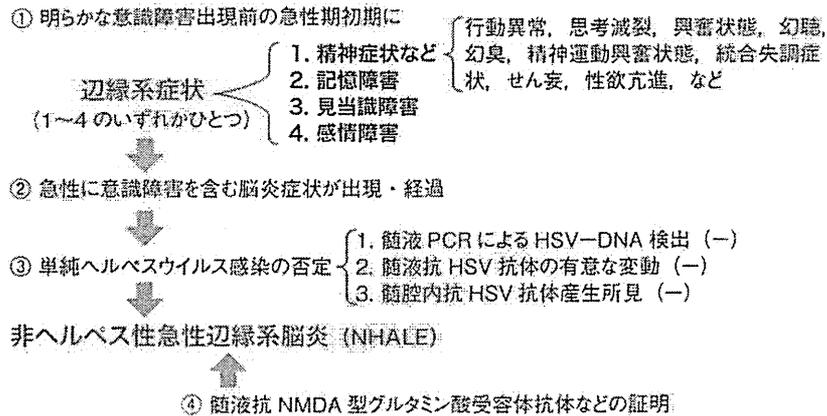


図 2 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の診断フローチャート
 髄腔内の抗体産生を示唆する所見としては、① 血清/脊髄液抗体比 ≤ 20 、② 抗体価指数 = 脊髄液抗体/血清抗体 \div 脊髄液アルブミン/血清アルブミン ≥ 2

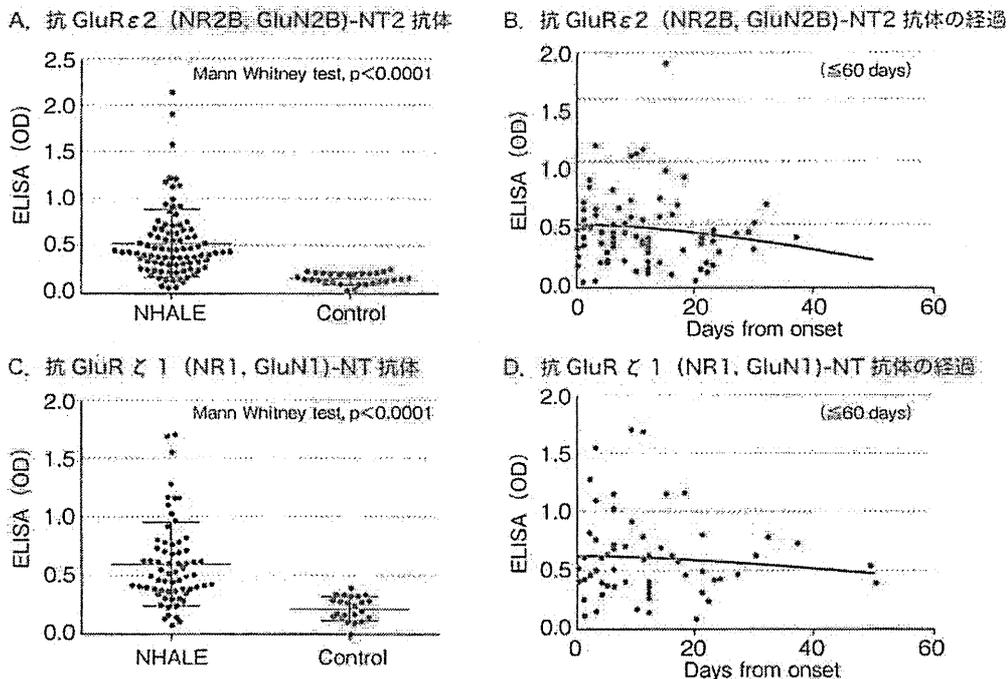


図 3 髄液抗 NMDA 型グルタミン酸受容体抗体

N-methyl-*D*-aspartate (NMDA) 型グルタミン酸受容体 (GluR) のサブユニットには NR1, NR2B などがあり、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。抗 GluR ϵ 2-NT2 抗体は、GluR ϵ 2 (NR2B, GluN2B) 分子の細胞外 N 末を抗原とする抗体で、抗 GluR ζ 1-NT 抗体は、GluR ζ 1 (NR1, GluN1) 分子の細胞外 N 末を抗原とする抗体である。

定する ELISA による抗 NR 抗体も、Dalmau らの開発した cell-based assay による抗 NR 複合体抗体も、てんかん症例などでも陽性例が報告されて

いる。臨床症状、抗 NR 抗体などを総合的に判断して診断する (図 2)。

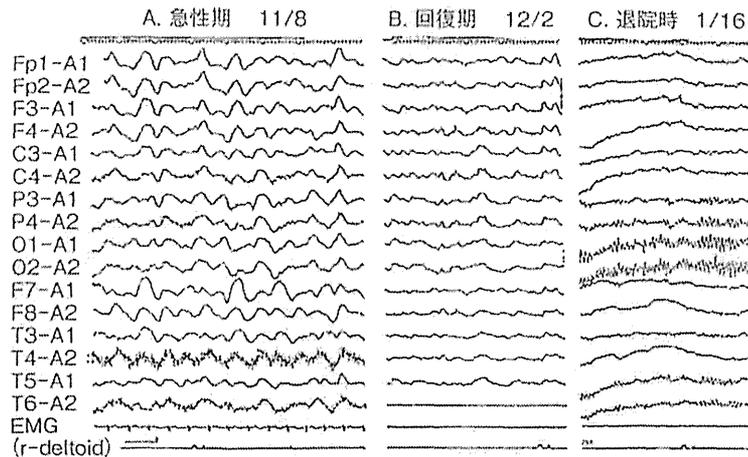


図 4 発作間欠時脳波

表 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 _B R 抗体	抗 AMPAR 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 (平均 58)
性	小児: 男>女 成人: 男<女	65% 男	85% 男	男=女	90% 女性	女性		81% 女性
臨床症状	急性に、言動異常、記憶障害、他)	亜急性、急性に、記憶障害、てんかん発作	Morvan 症候群	記憶障害、てんかん発作	記憶障害	てんかん、軽度認知障害。	筋強剛、ミオクローヌス、驚愕反応。	急性脳症>精神病型>小脳失調型
検査	50% MRI 病変	84% MRI 病変、60% 低 Na 血症	40% MRI 病変	66% MRI 病変	90% MRI 病変	抗 GAD 抗体 >1000 U/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

NMDAR: NMDA 型 Glutamate receptor LGI1: leucine-rich glioma-inactivated 1 Caspr2: contactin-associated protein 2 GABA_BR: γ -aminobutyric acid type B receptor AMPAR: α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor GAD: glutamic acid decarboxylase GlyR: glycine receptor NAE: N-terminal α -enolase.

(Lancaster E, et al: Neurology 77: 179-189, 2011; Vincent A, et al: Lancet Neurol 10: 759-772, 2011;

米田 誠: Bio Clinica 24: 1199-1205, 2009 より改変)

IX. 鑑別診断と確定診断

現在では 8 種類以上の自己抗体介在性の脳炎 (脳症) が知られていて (表), これらの中には急性辺縁系脳炎を来すものがある⁶⁾。英国での前方

視的疫学調査によると, 脳炎の原因は HSV 脳炎 (19%) > acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) (11%) > 抗 NMDA 型 GluR 抗体脳炎 (4%) > 水痘帯状疱疹ウイルス脳炎 (4%) > 抗 VGKC 抗体脳炎 (3%) の順で⁷⁾, 自己抗体の関与する脳炎では抗 NR 抗体によるものが多いと推定