

図3 てんかん発作頻度と併存症

脳炎後てんかん慢性期 199 例のてんかん発作頻度と併存症の程度の関係を示す。
 てんかん発作頻度等の予後スコアは図2を参照。

症候性局在関連性てんかん (FLE+OLE+TLE+mTLE+PLE+PE) の頻度が高い。この傾向は1歳未満で発病した症例に限っても同様に見られ、脳炎後てんかんは発病年齢とは無関係に、局在関連性てんかんになりやすいと推定された。

2. 併存症, 経過

国立病院機構の病院で加療中の脳炎後てんかんの199症例 (男=105例, 女=94例) の予後を調査した⁴⁾。対象の急性脳炎 (脳症) 発病年齢 (平均±SD) は 9.3 ± 12.4 歳, 調査時年齢は 26.3 ± 16.4 歳, 脳炎後の罹病期間は 17.3 ± 16.0 年である。ADLの予後を示す Barthel score は 14.5 ± 8.1 (20点満点), てんかん発作予後は 2.0 ± 1.4 (月単位の発作頻度), 精神症状予後は 1.4 ± 0.8 (軽度障害), 知的障害予後は 2.6 ± 1.9 (軽~中等度障害), 記憶障害予後は 1.1 ± 0.8 (軽度障害), 運動障害予後は 2.2 ± 1.2 (歩行はできるが何らかの障害あり) であった。加療中の脳炎後てんかん症例では、発作が月単位と多く、知的障害, 精神障害, 運動機能障害などの併存症を有する症例が多かった。知的・運動障害は発病年齢が若いほど強く、年齢に依存した障害メカニズムが存在する可能性が強い。てんかん発作・知的障害は脳炎急性期から数年経過しても慢性期に進行悪化する経過を示唆した (図2)。てんかん

発作の頻度が高いほど、知的障害が強く (スピアマン順位相関係数検定, $p < 0.001$), 運動障害の程度も強く ($p < 0.001$), 記憶障害も強いことが分かった ($p < 0.001$) (図3)。このことはてんかん発作の持続が2次的に新たな障害を生み出している可能性 (てんかん性脳症) を示唆した。我々は、てんかん発作による神経細胞死がグルタミン酸受容体 (GluR) などの抗原を放出し、後述する GluR 抗体を増加させ、新たな神経障害を誘導している可能性を推測している。

3. 薬理学的特徴

脳炎以外を病因とする (非脳炎) 局在関連性てんかん症例では、topiramate (TPM) の投与量が増えるほど発作減少率が増加する通常の薬理特性が見られたが、脳炎による局在関連性てんかん症例では、TPM の投与量が増えるほど発作減少率が低下する傾向が見られた (図4)。Lamotrigine については脳炎を病因とする局在関連性てんかん症例とそれ以外の病因の症例で投与量-有効性関係に違いは見られなかった。このように脳炎という病因が投与量-有効性の薬理学的関係に変化をもたらす抗てんかん薬があることが明らかになった。

4. 自己抗体の関与

我々は N-methyl-D-aspartate (NMDA) 型 GluR (NR) のサ

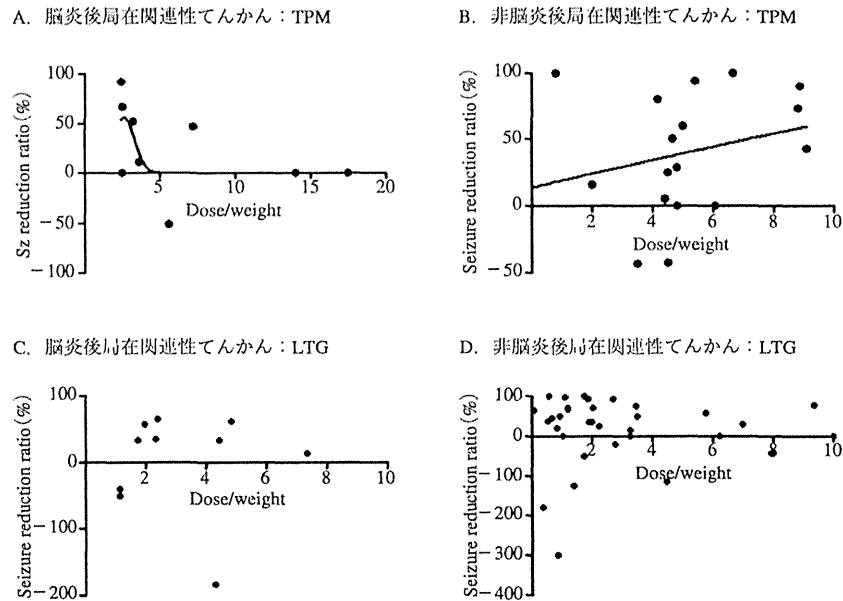


図4 topiramate (TPM) および lamotrigine (LTG) の投与量—有効性関係

A : TPM の脳炎後局在関連性てんかん (小児+成人 11 例) における投与量—有効性関係, B : TPM の非脳炎後局在関連性てんかん (小児 41 例) における投与量—有効性関係, C : LTG の脳炎後局在関連性てんかん (小児+成人 17 例) における投与量—有効性関係, D : LTG の非脳炎後局在関連性てんかん (小児 57 例) における投与量—有効性関係。

横軸は体重あたりの投与量 (mg/Kg), 縦軸は発作減少率 (Seizure reduction ratio) (%) = (投与前発作頻度 - 投与後発作頻度) / 投与前発作頻度を示す。

ブユニットである GluN2B (NR2B, GluR ϵ 2) および GluN1 (NR1, GluR ζ 1) に対する抗体測定法を, GluN2B および GluN1 の N 末 (NT) と C 末 (CT) の合成ペプチドを抗原とした ELISA で開発し, 髄液で測定した^{5)~7)}。

脳炎を病因とする部分てんかん症例 (PE-E) では脳炎以外の病因の部分てんかん症例 (PE-NE) に比べて有意に GluN2B-NT2 抗体が髄液中で高値であったが (Mann Whitney test, $p < 0.0001$), 症候性全般てんかん (SGE), West 症候群では, 脳炎を病因とする症例と脳炎以外の病因の症例で有意差が認められなかった (図 5)。髄液 GluN2B-CT 抗体も, 脳炎を病因とすると考えられる部分てんかん症例 (PE-E) では脳炎以外の病因の部分てんかん症例に比べて有意に髄液中で高値であったが ($p = 0.0001$), SGE, West 症候群では, 脳炎を病因とする症例と脳炎以外の病因の症例で有意差が認められなかった (図 5)。髄液 GluN1-NT 抗体では, 脳炎を病因とする症例と脳炎以外の病因の症例で有意差が認められなかったが, 髄液 GluN1-CT 抗体では, 脳炎を病因とする部分てんかん症例と脳炎以外の病因の症例で有意差が認められた ($p = 0.0166$) (図 6)。このように脳炎後の部分てんかん症例では髄液中の GluN2B 抗体や GluN1 抗体が有意に高値であり, 病態を修飾している可能性が高い。

NMDA 型 GluR 抗体の作用としては, ①NMDA 型 GluR の内在化 (internalization), ②アポトーシス誘導作用, ③NMDA 型 GluR のチャネル機能 (long term potentiation, LTP) 抑制が

知られている^{6)~8)}。①NMDA 型 GluR の内在化は非ヘルペス性急性辺縁系脳炎, 抗 NMDAR 脳炎などの NMDA 型 GluR 抗体で証明されていて, NMDA 型 GluR に対する拮抗作用をもたらすため, 精神症状, 記憶認知の障害などが生じると推定している (図 7)。②アポトーシス誘導作用は SLE 患者の髄液などで報告されていて⁹⁾, 神経細胞死からネットワーク再構成が起これ, てんかん原性あるいは難治化等に寄与すると推測している¹⁰⁾。③LTP 抑制は抗 NMDAR 脳炎などの NMDA 型 GluR 抗体で証明されていて¹¹⁾, 記憶認知障害などに関与すると推定している。

5. 血液脳関門障害の関与

血液脳関門は血管内皮細胞, 基底膜, アストロサイトの足突起, 周囲細胞などから構成され, 中枢神経系を保護している。基底膜にあるフィブロネクチンと IV 型コラーゲンは matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) の攻撃により障害され, tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) により障害が防御されることが, 脳炎その他の病態で知られている。我々は 46 例の脳炎後てんかん症例で血清中の MMP-9 と TIMP-1 を検討し, 脳炎後てんかんでは有意に MMP-9 が高値で, TIMP-1 が低値であることを見出した (図 8)¹²⁾。MMP-9 上昇は 0~5 歳の脳炎罹患症例で著明で, 脳炎罹患後も高値を維持すると推定された。TIMP-1 低値は 0~20 歳に脳炎罹患した症例で著明で, 脳炎罹患後 5 年くらいかけて低下し, その後低値を維持すると推定された。

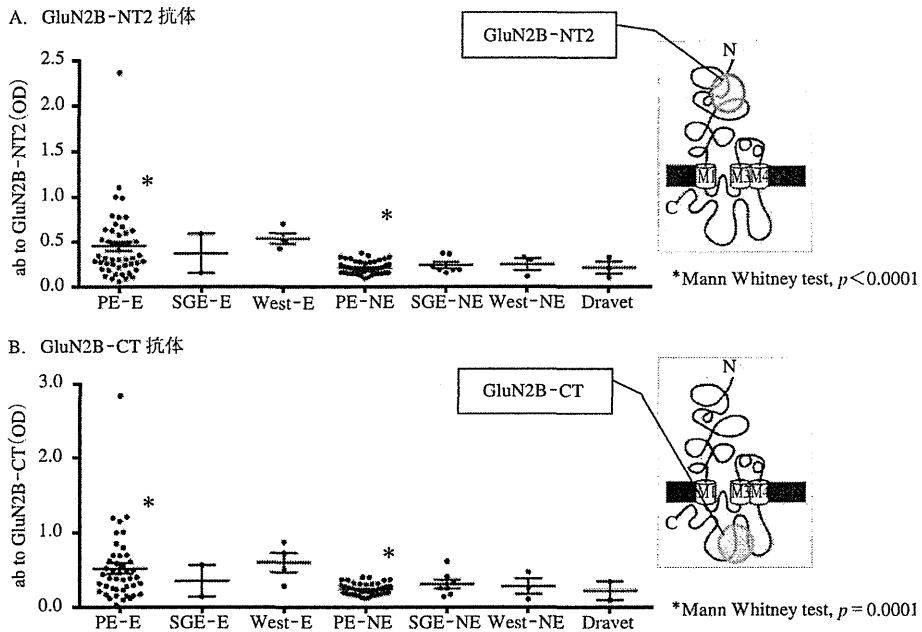


図5 脳炎後てんかんにおける髄液 GluN2B 抗体

A : GluN2B-NT2 抗体, GluN2B (NR2B, GluR ϵ 2) の N 末ペプチドを抗原とした ELISA による抗体, B : GluN2B-CT 抗体, GluN2B (NR2B, GluR ϵ 2) の C 末ペプチドを抗原とした ELISA による抗体.

抗原位置, 測定法は文献を参照されたい^{5)~7)}.

PE-E:partial epilepsy after acute encephalitis, SGE-E:symptomatic generalized epilepsy after acute encephalitis, West-E:West syndrome after acute encephalitis, PE-NE:partial epilepsy by non-encephalitic causes, SGE-NE:symptomatic generalized epilepsy by non-encephalitic causes, West-NE:West syndrome by non-encephalitic causes, Dravet:Dravet syndrome.

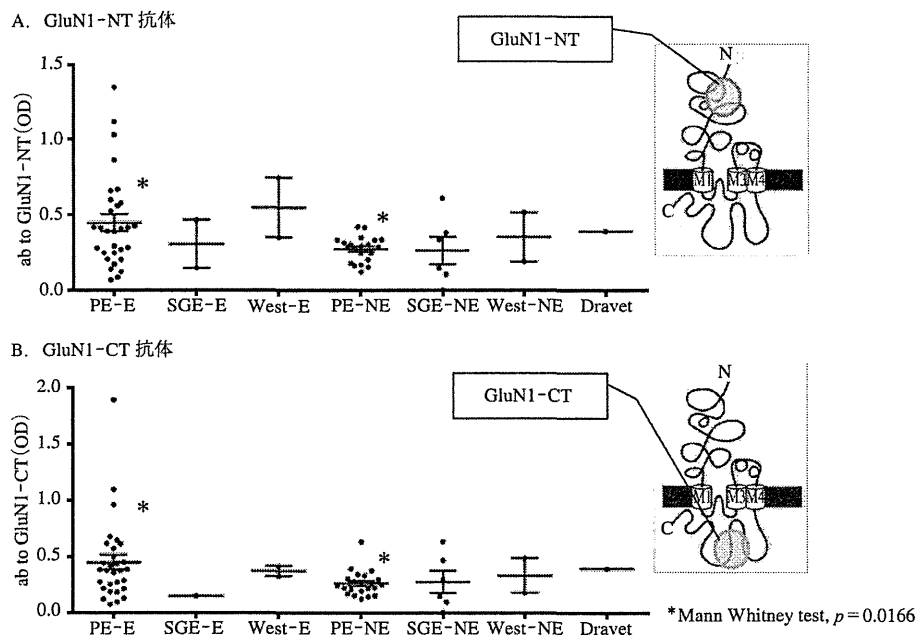


図6 脳炎後てんかんにおける髄液 GluN1 抗体

A : GluN1-NT 抗体, GluN1 (NR1, GluR ζ 1) の N 末ペプチドを抗原とした ELISA による抗体, B : GluN1-CT 抗体.

GluN1 (NR1, GluR ζ 1) の C 末ペプチドを抗原とした ELISA による抗体, 抗原位置, 測定法は文献を参照されたい^{5)~7)}. 横軸の診断名は図5を参照.

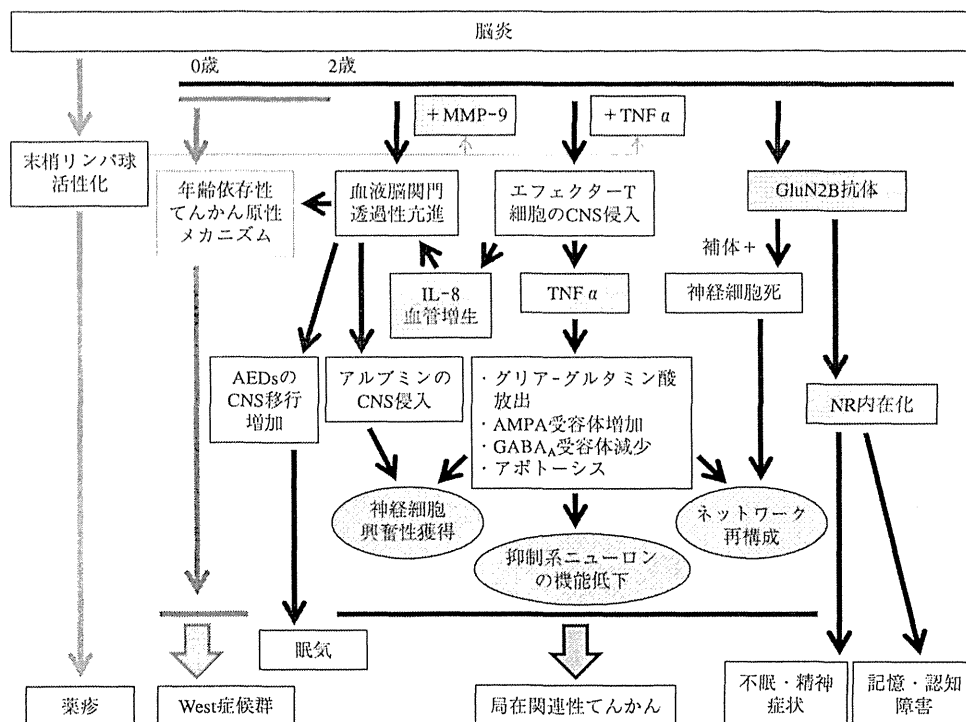


図7 脳炎後てんかんにおける免疫、生化学病態

MMP-9: matrix metalloproteinase 9, TNF α : tumor necrosis factor α , NR: N-methyl-D-aspartate (NMDA) type GluR, AMPA: alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, GABA: γ -aminobutyric acid, CNS: central nervous system, AEDs: antiepileptic drugs.

脳炎後てんかんの血液脳関門障害は、MMP-9、TIMP-1のみならず、IL-8の幼弱血管増生作用も関与している可能性が大きい¹³⁾。

脳炎後5年かけて血液脳関門障害が進行性に悪化することが、てんかん発作・知的障害の慢性期の悪化の一因となると推測している。血液脳関門障害により、髄液TNF α などのサイトカインが増加し、神経細胞死が増え¹⁴⁾、AMPA型GluR増加とGABA_A受容体を減少が起こり、神経興奮性を高めている可能性がある¹⁵⁾。血液脳関門障害により髄液GluN2B抗体なども上昇し、LTP抑制が起こっている可能性がある。

脳炎後てんかん症例での抗てんかん薬治療では、38.8%と高頻度に眠気が出現するが、血液脳関門の障害で抗てんかん薬の中枢神経系への移行が強いためと推測している¹³⁾。

6. 高頻度の薬疹

脳炎後てんかんでは薬疹が23.9%と高頻度に出現する¹⁶⁾。薬疹症例では血清RANTESが高く、薬疹出現に関与している可能性がある。脳炎後てんかんの病態には免疫応答が関与しており、アレルギー反応を含め副作用が起こりやすい状態である可能性があると思われる。ただし、急性期に薬疹が出ても、DLSTなどを参考に再使用可能な場合がある。

ま と め

脳炎後てんかんでは、自己抗体やサイトカインなどの免疫

因子、MMP-9やTIMP-1などの生化学因子が病態に関与して、難治なてんかん発作、併存症の問題が起こっている可能性がある。今後さらなる検討が必要である。

第55回日本小児神経学会総会において貴重な発表の機会をお与えいただきました。泉達郎教授、高橋孝雄教授、廣瀬伸一教授に深謝申し上げます。この研究は下記の研究費の支援を受けて行われた。科研費21591342、23591238、24591537；厚生科研障害者対策総合研究；難治性疾患等克服研究；てんかん治療振興財団；平成25年国立病院機構政策医療ネットワーク共同研究。

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して開示すべき事項なし。

文 献

- 1) Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342:314-9.
- 2) Beghi E, Nicolosi A, Kurland LT, Mulder DW, Hauser WA, Shuster L. Encephalitis and aseptic meningitis, Olmsted County, Minnesota, 1950-1981. I. Epidemiology. *Ann Neurol* 1984;16:283-94.
- 3) Lee WT, Yu TW, Chang WC, Shau WY. Risk factors for postencephalitic epilepsy in children: a hospital-based study in Taiwan. *Eur J Paediatr Neurol* 2007;11:302-9.
- 4) 高橋幸利, 山崎悦子, 長尾雅悦, ら. 急性脳炎の後遺症に関する調査。—ADL・てんかん発作・知的障害・精神障害・記憶障害・運動障害—*Neuroinfection* 2009;14:106-12.

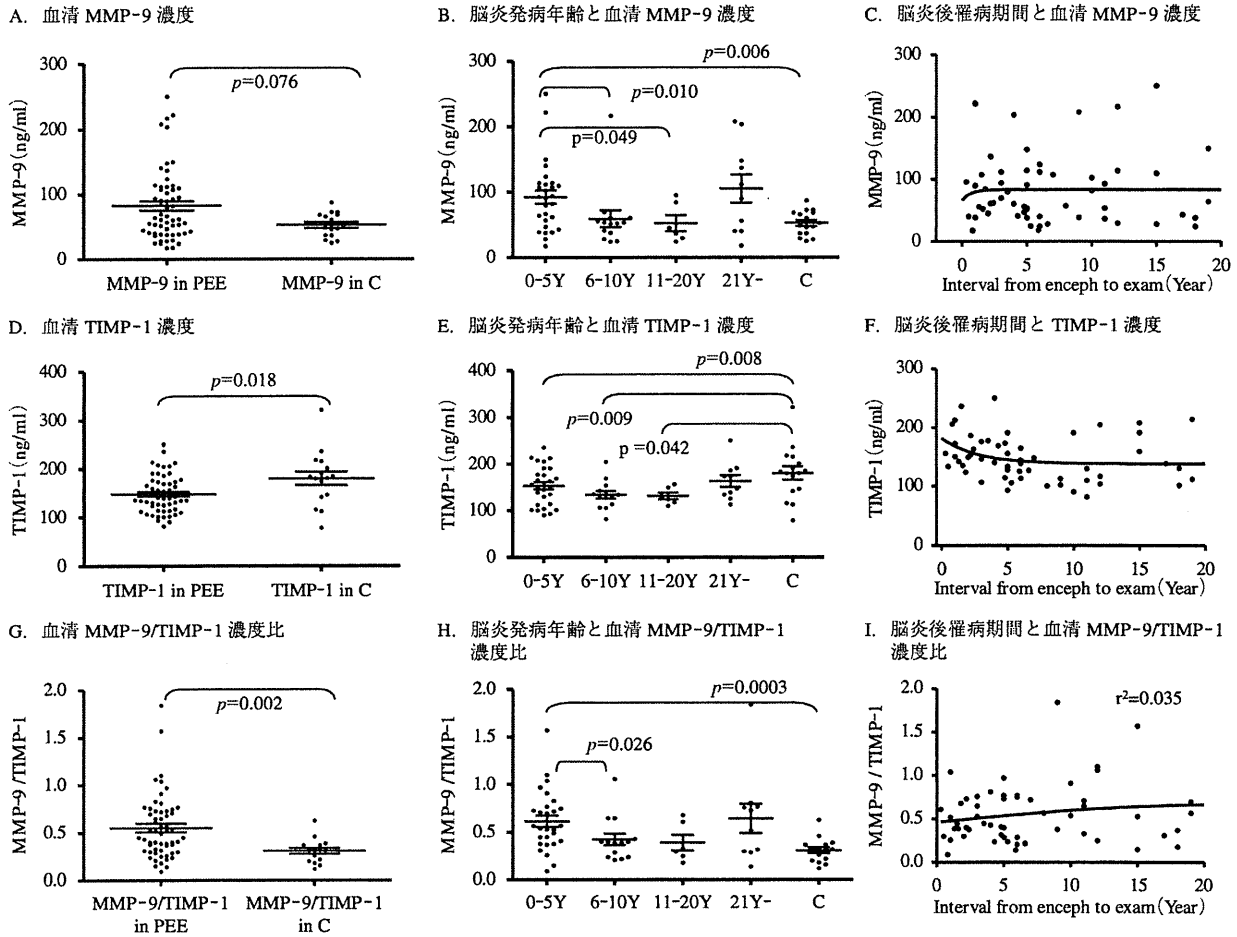


図8 脳炎後てんかんにおける血液脳関門障害

PEE : 脳炎後てんかん (postencephalitic epilepsy), C : 対照 (control subjects).

MMP-9 (matrix metalloproteinase-9) は activity assay kit (Amersham, Buckinghamshire, England) で測定。TIMP-1 (tissue inhibitor of metalloproteinase-1) は sandwich type ELISA kit (Daiichi Fine Chemical Co., Ltd.) で測定。グラフ内の長い横棒は平均値, 短い横棒は土standard error を示す。

- 5) Fujita K, Yuasa T, Takahashi Y, et al. Antibodies to N-methyl-D-aspartate glutamate receptors in Creutzfeldt-Jakob disease patients. *J Neuroimmunol* 2012; **251**:90-3.
- 6) 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.
- 7) 高橋幸利, 保立麻美子, 植田佑樹, 山口解冬, 那須裕郷. Antibody Update グルタミン酸受容体自己抗体. *Brain Nerve* 2013; **65**:345-53.
- 8) 高橋幸利, 西村成子, 高尾恵美子, ら. GluR ϵ 2 抗体 (NR2B 抗体) —神経疾患における意義. *神経内科* 2013; **79**:354-62.
- 9) DeGiorgio LA, Konstantinov KN, Lee SC, Hardin JA, Volpe BT, Diamond B. A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus. *Nat Med* 2001; **7**:1189-93.
- 10) 高橋幸利, 植田佑樹, 保立麻美子. 病因. 辻 貞敏, 編. 新しい診断と治療の ABC74/神経 5 てんかん. 大阪:最新医学社, 2012:60-71.
- 11) Zhang Q, Tanaka K, Sun P, et al. Suppression of synaptic plasticity by cerebrospinal fluid from anti-NMDA receptor encephalitis patients. *Neurobiol Dis* 2012; **45**:610-5.
- 12) Suriadi MM, Takahashi Y, Nishimura S, et al. Dysfunction of blood-brain barrier in epileptic patients after acute encephalitis. *Epileptologia* 2012; **20**:51-61.
- 13) 最上友紀子, 高橋幸利, 福山哲広, ら. 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. *脳と発達*, 2012; **44**:472-6.
- 14) Bernardino L, Xapelli S, Silva AP, et al. Modulator effects of interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha on AMPA-induced excitotoxicity in mouse organotypic hippocampal slice cultures. *J Neurosci* 2005; **25**:6734-44.
- 15) Stellwagen D, Beattie EC, Seo JY, et al. Differential regulation of AMPA receptor and GABA receptor trafficking by tumor necrosis factor-alpha. *J Neurosci* 2005; **25**:3219-28.
- 16) Mogami Y, Takahashi Y, Takayama R, et al. Cutaneous adverse drug reaction in patients with epilepsy after acute encephalitis. *Brain Dev* 2012; **34**:496-503.

原著

両手指の麻痺性拘縮を呈した 抗 NMDA 型グルタミン酸受容体抗体陽性脳炎の一例

沖縄県立南部医療センター・こども医療センター 神経内科¹⁾、精神科²⁾
静岡てんかん・神経医療センター 臨床研究部³⁾

神里尚美¹⁾、奈佐悠太郎¹⁾、山崎大輔¹⁾、上田江里子¹⁾、津曲綾子¹⁾、
仲地 耕¹⁾、宮川真一²⁾、高橋幸利³⁾

要 旨

症例は 39 歳の男性。2013 年入院 30 日前より物忘れを自覚。入院 20 日前に全身性痙攣を初発。入院 15 日前より精神興奮状態となり精神科措置入院を経て当科に転院。除皮質硬直様に頸部～四肢の筋緊張が著明で、発作性に拳を握りしめたまま上肢を拳上し奇声をあげる発作が約 1 時間持続。血圧上昇や頻脈、高体温を伴った。脳波検査で背景脳波は全般性徐波 (2Hz δ 波) の持続を認め、てんかん原性異常を認めず非痙攣性てんかん重積を否定。脳 MRI では辺縁系を含めて異常所見はなかった。自己免疫介在性脳炎と臨床診断し、ステロイド/ヒト免疫グロブリン大量静注療法を施行。2クール目を施注後の入院 35 日目に意識障害と全身緊張発作が軽減。その時点で両手指の麻痺性拘縮が発覚し、日常生活動作が不可能な状態であった。ボツリヌス治療を手内筋などに施注し、作業療法が可能となった。本例の両手指の麻痺性拘縮は、脳幹網様体脊髓路から脊髓前角へのシナプスにおける NMDA 型グルタミン酸受容体の自己免疫介在性機序による障害で、痙攣に類似した上位運動ニューロン徴候を呈したものと考察した。

Key words: 抗 NMDA 型グルタミン酸受容体抗体陽性脳炎、抗 NMDA 型グルタミン酸受容体抗体、麻痺性拘縮、網様体脊髓路、ボツリヌス治療、ヒト免疫グロブリン大量静注療法。

はじめに

近年、辺縁系脳炎をはじめとして、精神神経症状を呈する患者の血清・脊髄液に神経細胞表面に結合し病態に関与する疾患特異性の高い自己抗体が報告されるようになり、自己免疫介在性脳炎と総括されている¹⁾。なかでも、2007 年に Dalmau らが NMDA 受容体 (anti-N-methyl-D aspartate receptor: NMDAR) に対する自己抗体の存在を、卵巣奇形腫を伴う辺縁系脳炎例の血清と脊髄液中で明らかにして以降、抗 NMDA 受容体脳炎と表記されるようになった。本症

は特異的な症状の広がり経過を示し、辺縁系脳炎の括りには収まらない。

我々は全身性緊張発作が約 5 週間持続した後、両手指の麻痺性拘縮を生じた一例を経験した。NMDA 型グルタミン酸受容体 (NMDA-GluR) の脳幹～脊髓下行路における興奮性シナプス伝達における機能を文献的に検討し本例の麻痺性拘縮の機序について考察した。

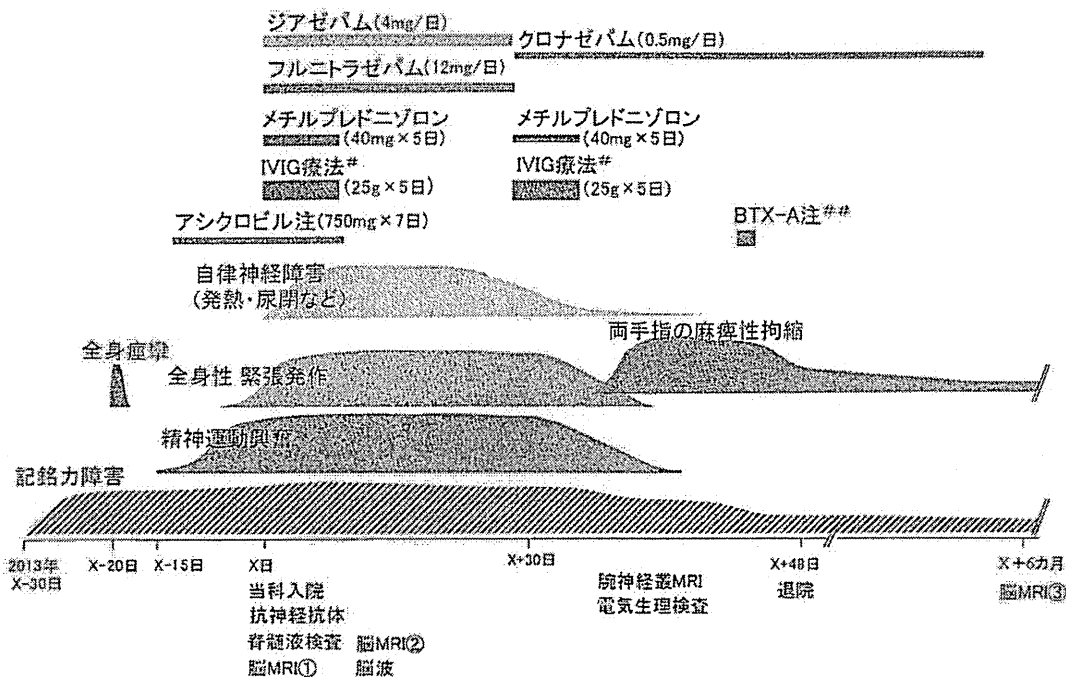


図1. 臨床経過

ヒト免疫グロブリン大量静注療法(#IVIG療法)とステロイド投与を計2クール施注した後より、意識障害と全身性緊張発作が軽快した。ボツリヌス治療(##BTX-A)施注により両手指の麻痺性拘縮が軽快した。

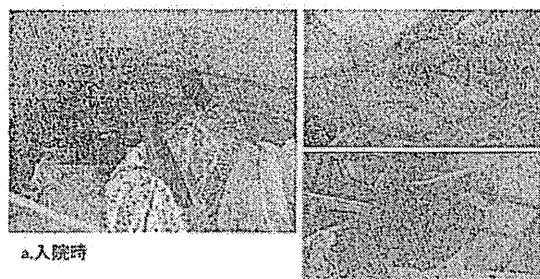


図2. 患者写真

- 入院時、除皮質硬直様の全身緊張発作を断続的に認めた。精神興奮状態で意志疎通不能の状態が約5週間持続した。
- ヒト免疫グロブリン大量静注療法を2クール施注した後に、精神興奮と全身緊張発作が軽快し、両手指の麻痺性拘縮が発覚した。

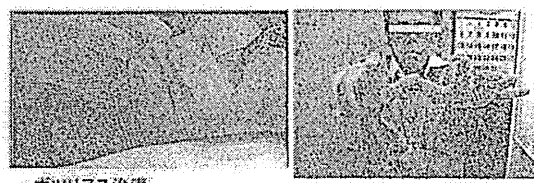


図3. 患者写真

- 針筋電図ガイド下にボツリヌス治療を虫様筋、浅指屈筋・深指屈筋に施注した。
- 手内筋力が回復したが、関節拘縮を残した。

症 例

症 例：39 歳、男性。

主 訴：精神運動興奮。

既往歴：特記なし。

家族歴：特記なし。

生活歴：飲酒・喫煙なし。

現病歴：報道カメラマンとして就労していた。

2013 年入院 30 日前より物忘れを自覚し近医脳神経外科を受診したが、神経学所見や脳 MRI 所見に異常はなかった。入院 20 日前に全身性痙攣を初発し、近医救急センターに搬送された。入院 15 日前より異

常言動を認め同センターに搬送されたが、精神興奮著明で精神科措置入院となった。同院でウイルス性脳炎の臨床診断でアスコビル静脈投与を施注されたが、精神興奮症状の改善は得られず、当院に転院した。

入院経過 (図 1)：入院時、39 度の発熱と血圧上昇 (200/100mmHg)、及び頻脈 (140bpm) を呈し、精神運動興奮状態で意志疎通は不能であった。フルニトラゼパム / ジアゼパム静注で鎮静した。

神経学所見で、除皮質硬直様に頸部～四肢の筋緊張が著明で、発作性に拳を握りしめたまま上肢を拳

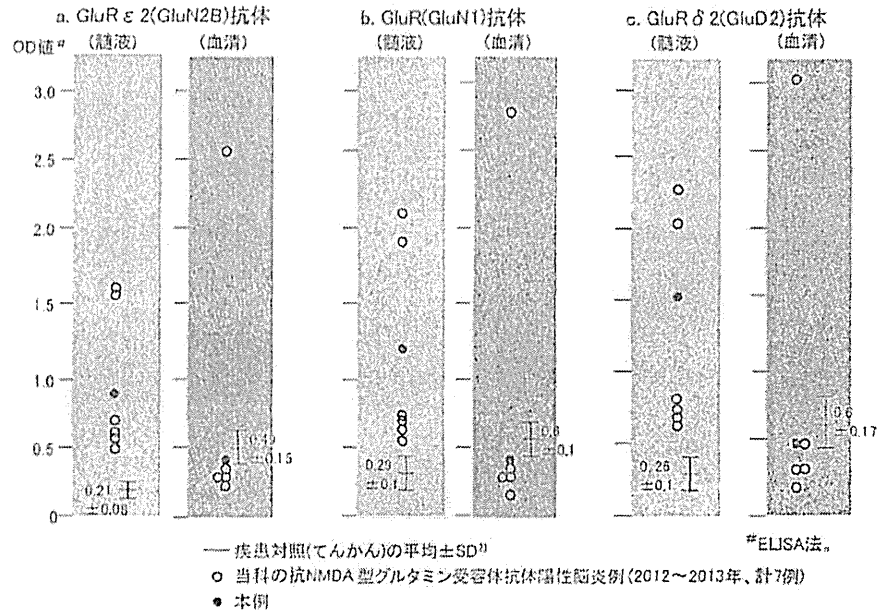


図4. 抗NMDA型グルタミン受容体抗体

本例を含め全7例の抗NMDA型グルタミン受容体(GluR)抗体陽性脳炎で、脊髄液中の抗体価の上昇を認めた。

a. GluR ε 2(GluN2B)抗体; NMDA型GluR複合体を形成するサブユニットの一つであるGluN2Bに対する抗体。

b. GluR (GluN1)抗体; NMDA型GluR複合体を形成する必須サブユニットのGluN1に対する抗体。

c. GluR δ 2(GluD2)抗体; マウスでは小脳プルキンエ細胞に特異的発現を示すGluD2に対する抗体。

表1-a. 神経伝導検査

正中神経(n): 終末潜時2.8msec, 運動神経伝導速度54.7m/sec, 振幅(手首)7.5μV F波潜時29.5msec, 強度30%
感覚神経伝導速度54.2m/sec, 振幅(手首)6.5μV
尺骨神経(n): 終末潜時2.28msec, 運動神経伝導速度(手首-肘)53.5m/sec (肘上-肘上)38.5m/sec, (肘上-肘下)54.2m/sec, (肘下-肘)58.2m/sec F波潜時29.8msec, 強度60%
感覚神経伝導速度48.4m/sec, 振幅(手首)3.5μV
前腕外側皮神経(n): 運動神経伝導速度63.4m/sec, 振幅(前腕)2.5μV
前腕正中皮神経(n): 運動神経伝導速度67.4m/sec, 振幅(前腕)4.4μV
b. 針筋電図
橈腕伸筋: 脱神経所見(-), Interferenceの低下あり。
深指屈筋: 脱神経所見(-), Interferenceの低下あり。

— 異常値

上し奇声をあげる状態が約1時間続いた(図2-a)。深部腱反射は保たれ、病的反射は認めなかった。

脳波検査で背景脳波は全般性徐波(2Hz δ波)の持続を認めたが、てんかん原性異常を認めず非痙攣性てんかん重積を否定した。脳MRIでは辺縁系を含めて異常所見はなかった。

前医で開始されたアシクロビル静脈投与を計7日投与継続したが症状は軽快なかった。

亜急性発症の記憶力障害と精神症状、運動異常や自律神経障害を呈しており、Baumgartnerらの辺縁系脳炎の診断基準¹⁾を満たしたため、ステロイド静注・ヒト免疫グロブリン大量静注療法(intravenous immunoglobulin therapy: IVIG療法)を施行。症状の軽快はなく、フルニトラゼパム/ジアゼパム静注に

よる鎮静を継続。入院4週目に2クール目のIVIG療法を施注した数日後より意識レベルが回復し会話が可能となった。全身性緊張発作も徐々に軽快したが、その時点で両手指の麻痺性拘縮が発覚した(図2-b)。リハビリテーションを開始し、歩行機能は廃用障害から速やかに回復。両手指の麻痺性拘縮は日常生活動作の障害となったため、A型ボツリヌス毒素製剤を施注(図3-a)。両手指の虫様筋に各5単位、浅指屈筋・深指屈筋に各5単位ずつ施注したところ、数日後より手指の伸展が得られ(図3-b)、以降は作業療法を継続した。入院48日目に自宅退院した。

発症より約6カ月が経過し、手指の麻痺性拘縮は軽快し日常生活動作に支障はないが、記憶力障害を強く残しまだ復職はできない状況である。

考察

本例はウイルス感染症などの前駆症状なく、脊髄液検査で細胞数やインターロイキン6値の異常なく、単純ヘルペスウイルスDNAも陰性であったことから、ウイルス性脳炎を否定した。

亜急性発症の記憶力障害や精神症状のみでなく、全身性筋緊張発作や発熱・血圧上昇など自律神経障

害を伴うことから、統合失調症・混迷状態を臨床診断から除外した。

非痙攣性てんかん重積については経時的脳波モニタリングは装備がなくデジタル脳波検査を施行したが、てんかん原性異常を認めず、臨床診断から除外した。

自己免疫介在性脳炎と臨床診断し、ステロイド投与や IVIG 療法を施注し症状が軽快したことや、後に判明した脊髄液中の抗 NMDA-GluR 抗体が高値であることから (図 4)、本抗体の介在した抗 NMDA-GluR 抗体陽性脳炎と臨床診断した。

本例で回復期に認めた両手指麻痺性拘縮は特異的で、本症では報告がなかった。

尺骨神経、及び正中神経まで含めた末梢神経の損傷の後に生じる麻痺性拘縮 (claw hand, total claw hand) は MP 関節伸展、PIP・DIP 関節は屈曲するが、本例では MP 関節も含めた屈曲拘縮で、神経伝導検査でも F 波の障害を認めるものの末梢神経には障害を認めなかった (表 1)。血清中の抗ガングリシド抗体は陰性で、腕神経叢 MRI も正常であった。

全身性緊張発作が約 5 週間継続したための廃用性変化により両手指の麻痺性拘縮を引き起こした可能性は残るが、その他の大関節には拘縮を残していなかった。

一次運動野から脊髄前角細胞へ直接シナプスを形成する皮質脊髄路 (直接路) は手指の精巧な運動に関与する。しかし、大脳皮質運動野から脊髄に投射する大部分が皮質網様体線維 (間接路) にシナプスを形成する⁹⁾。皮質網様体線維は脳幹網様体脊髄路を經由し、脊髄前角の介在神経 (図 5)⁹⁾ を介して筋緊張コントロールを行うが、NMDA-GluR は早い興奮性シナプス伝達に関与する。さらに、精密保持や歩行などの周期的な屈伸動作において、NMDA-GluR の興奮性シナプス伝達が内在性ペースメーカーとして機能する⁹⁾。

NMDA-GluR は辺縁系や小脳プルキンエ細胞のみならず、脳幹網様体脊髄路から脊髄介在ニューロンへのシナプスに至るまで中枢神経系に広く分布するため、NMDA-GluR 抗体によるシナプス伝達の障害は、辺縁系障害のみならず脳幹網様体脊髄路の障害を来し痙攣様の筋緊張異常を引き起こす可能性がある

と思われる。

2012 年から 2013 年の 1 年間で当科入院治療を行った抗 NMDA-GluR 抗体陽性脳炎 10 例中 7 例 (70%) が全身性筋緊張異常を伴っていたが、てんかん原性脳波異常を伴っていたのは 2 例 (20%) のみであった。

全身性筋緊張異常は抗 NMDA-GluR 抗体による脳幹網様体脊髄路の障害を示唆する重要な所見であり、必ずしもてんかん原性の徴候ではない可能性がある。また同様に精神運動興奮などを呈する統合失調症などを抗 NMDA-GluR 抗体陽性脳炎の鑑別診断から除外する重要な臨床徴候であると思われる。

抗 NMDA-GluR 抗体陽性脳炎は免疫治療が奏功し、治療経過が長期間に及んだ場合でも家庭生活まで回復することが多いが、その間の長期臥床に伴う感染症などの合併症管理や、さまざまな併存症管理が重要であることを我々は報告した。本例における麻痺性拘縮も、手指の屈筋・伸筋ともに高度の麻痺があり日常生活動作が不能であったが、痙攣治療のボツリヌス療法が有効で、施注後のリハビリテーションが促進された。合併症のみならず併存症管理が、後遺症の軽減に重要であると考えられる。

報告にあたり患者の承認を得た。報告の要旨は第 303 回日本内科学会九州地方会 (2013 年 11 月) で発表した。

抗ガングリシド抗体を検索いただいた近畿大学医学部楠木進先生に感謝します。

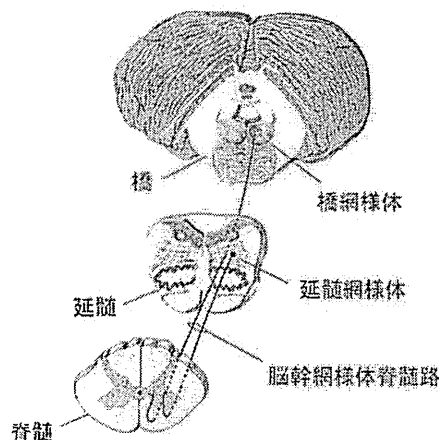


図5. 脳幹網様体脊髄路
橋網様体からの内側網様体脊髄路は脊髄前角のα運動ニューロンに興奮性シナプスを形成し筋トーンを亢進。
延髄からの外側網様体脊髄路は抑制性介在ニューロンを介してα運動ニューロンを抑制し筋トーンを低下させる。
これらのシナプスはNMDA型グルタミン酸受容体を介してシグナル伝達される。投射は同側性、全脊髄に及ぶ。

文献4)5)より。

文 献

- 協同医書出版社 2013, 94-135.
- 1) 山本知孝. 非ヘルペス性辺縁系脳炎. 神経内科 2013, 79: 589-600.
- 2) 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.
- 3) 森岡 周. リハビリテーションのための神経生物学入門.
- 4) Siegel A, eds. The spinal cord. In: *Essential Neuroscience*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Wilkins; 2011, 139-168.
- 5) Bear MF, eds. *Spinal control of movement*. In: *Neuroscience*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Wilkins; 2007, 424-450.

Abstract

A patient with anti-NMDA-type Glutamine receptor antibodies positive encephalitis accompanied by bilateral paralytic finger contracture

Naomi Kanzato, MD, PhD;¹ Yutaro Nasa, MD;¹ Daisuke Yamazaki, MD;¹ Eriko Ueda, MD,¹

Ayako Tumagari, MD;¹ Kou Nakachi, MD,¹ Sinichi Miyakawa, MD;² Yukitoshi Takahashi, MD, PhD³

Departments of ¹Neurology and ²Psychology of Okinawa Prefectural Nanbu Medical Center & Children's Medical Center, ³Departments of Clinical research of National epilepsy center

The patient was a 39-year-old man who was a news photographer, he had suffered from forgetfulness for thirty days prior to admission, but his clinical findings and MRI images were normal. Twenty days before admission, he suffered from convulsion. Fifteen days before admission, he became confusion. He was admitted to the psychiatry ward and received Acyclovir^R, without any improvement. At the time of his move to our hospital, he showed a decorticate posture with shout, and we could not communicate with him. MRI findings showed no abnormalities, and electroencephalography revealed no epileptic discharges. We treated him with a steroid infusion followed by intravenous immunoglobulin therapy (IVIG), but no change in his disturbance of consciousness. Four weeks later, we treated him once again with steroids and IVIG, and a few days later his consciousness recovered. We diagnosed him as NMDA-GluR encephalitis with the results of positive findings of anti-NMDA-type Glutamine receptors antibodies (anti-NMDA-GluR antibodies) within his cerebrospinal fluid. At this time, his bilateral fingers exhibited paralytic contracture making his daily activities difficult to perform. We administered type A Botulinum neurotoxin to the intrinsic muscles of his hands and the flexor muscles of his arms, which released his fingers from contracture. Six months later the onset of the disease, he was able to perform normal daily activities, but his memory disturbance persisted as a result of sequelae. His bilateral finger contracture was a specific finding that has not been previously reported with NMDA-GluR encephalitis. This findings was similar to a total claw hand, but his peripheral nerves were intact in a nerve conduction study, and MRI findings of the brachial plexus were normal. Reticulospinal tract of the brainstem are synapsed to anterior horn cells, thereby controlling muscle tonus. The NMDA-type GluR participates in excitatory synapse conduction, consequently, anti-NMDA-GluR antibodies could injure the function of reticulospinal tract, accompanied by muscle hypertonus such as spasticity. Between 2012 and 2013, ten patients were admitted to our ward with NMDA-GluR encephalitis, of these patients 7/10 (70%) exhibited muscle hypertonus, although only 2/10 (20%) experienced an epileptic seizure. Muscle hypertonus is an important findings indicating injury to the reticulospinal tract, rather than the disturbance of limbic system or Perkinje cells of the cerebellum.

Key words: anti-NMDA-type Glutamine receptors positive encephalitis, anti-NMDA-type Glutamine receptors antibody, reticulospinal tract, muscle hypertonus.

急性無菌性髄膜脳炎の経過中に局所性皮質反射性ミオクローヌスを呈し抗グルタミン酸受容体抗体が検出された2例

戸島 麻耶¹⁾ 人見 健文¹⁾²⁾ 陣上 直人¹⁾ 谷岡 洸介¹⁾ 山門 穂高¹⁾
松本 理器¹⁾³⁾ 高橋 幸利⁴⁾ 池田 昭夫^{1)3)*} 高橋 良輔¹⁾

要旨：症例1（40歳男性），頭痛，発熱の軽快後に右下肢ミオクローヌスが出現し，クロナゼパム投与後軽快した。症例2（42歳男性），右下肢ミオクローヌス，発話停滞，全般強直間代発作が出現しステロイドパルス療法で一旦軽快も，症状再燃し，パルス療法を再度おこない軽快した。2例とも髄液蛋白と細胞数上昇，右脛骨神経刺激でC反射，脳波上筋放電に先行する頭蓋頂最大の棘波，頭部MRI上頭頂部に点状高信号域をみとめた。以上より急性髄膜脳炎経過中に局所性皮質反射性ミオクローヌスをきたしたと考えられた。血清・髄液中に抗グルタミン酸受容体ε2抗体が検出されたことより，自己免疫機序が病態に関与している可能性が示唆された。

（臨床神経 2014;54:543-549）

Key words：皮質性反射性ミオクローヌス，抗グルタミン酸受容体抗体，無菌性髄膜脳炎，陰性運動発作

はじめに

ミオクローヌスは突然おこる電撃的な不随意運動の総称で，病態生理学的分類が比較的よくもちいられる。責任病巣の部位により皮質性，皮質下性，脊髄性に分けられる¹⁾。皮質性ミオクローヌスは一次運動感覚皮質に生じたてんかん性異常発射の結果，皮質脊髄路を介してミオクローヌスが当該筋（群）に生じるもので，陽性・陰性ミオクローヌス，自発性・刺激反射性ミオクローヌスがともにみられることが多い¹⁾²⁾。電気生理学的には脳波でミオクローヌスに先行する棘波，短潜時体性感覚誘発電位での皮質成分の巨大化，皮質經由長ループ反射の亢進をみとめれば，皮質反射性すなわち皮質起源と判断される³⁾。

グルタミン酸受容体（anti-glutamate receptor; GluR）は興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸の受容体で，2001年にRasmussen症候群においてGluRのサブユニットの一つであるGluRε2に対する抗体が報告された⁴⁾。抗GluRε2抗体はRasmussen症候群以外にも非ヘルペス性急性辺縁系脳炎などの急性脳炎・脳症⁵⁾，亜急性および慢性の傍腫瘍性辺縁系脳炎⁵⁾，橋本脳症⁶⁾などで陽性になり，中枢神経系の自己免疫学的機序による病態に関与するとされている。

今回われわれは，急性無菌性髄膜脳炎の経過中に主に右下

肢に限局した皮質由来の陽性・陰性ミオクローヌスをみとめ，血清・髄液中の抗GluRε2抗体が陽性であった2例を経験した。局所性の皮質反射性ミオクローヌスが急性髄膜脳炎の経過中に出現することはきわめてまれであり，その発生機構に抗グルタミン酸受容体抗体の関与の可能性が示唆されたので報告する。

症 例

症例1：40歳，男性，右きき

主訴：動作時の右上肢ふるえ，歩行時の右下肢脱力

既往歴：高血圧，脂質異常症。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2010年7月某日（発症第1日目）より頭痛，発熱，倦怠感をみとめ，発症第8日目より車の運転時に右手がふるえ，歩行時に右下肢の間欠的な脱力が出現した。発症第9日目近医受診し，髄液検査にて細胞数272/μl（単核球99/μl，多形核球173/μl），蛋白43.6 mg/dl，ブドウ糖74 mg/dl，HSV-PCR陰性，塗沫染色陰性であり，急性髄膜脳炎をうたがわれセフトリアキソンを投与された。その後頭痛，発熱，倦怠感は消失したが右上下肢の症状は残存した。発症第45日目より右下肢の間欠的脱力がふたたび悪化したため発症第55日目当院に入院した。

*Corresponding author: 京都大学医学部附属病院神経内科〔〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町54番地〕

¹⁾ 京都大学医学部附属病院神経内科

²⁾ 京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学講座，臨床病態検査学講座

³⁾ 京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学講座

⁴⁾ 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター臨床研究部・小児科

（受付日：2013年8月28日）

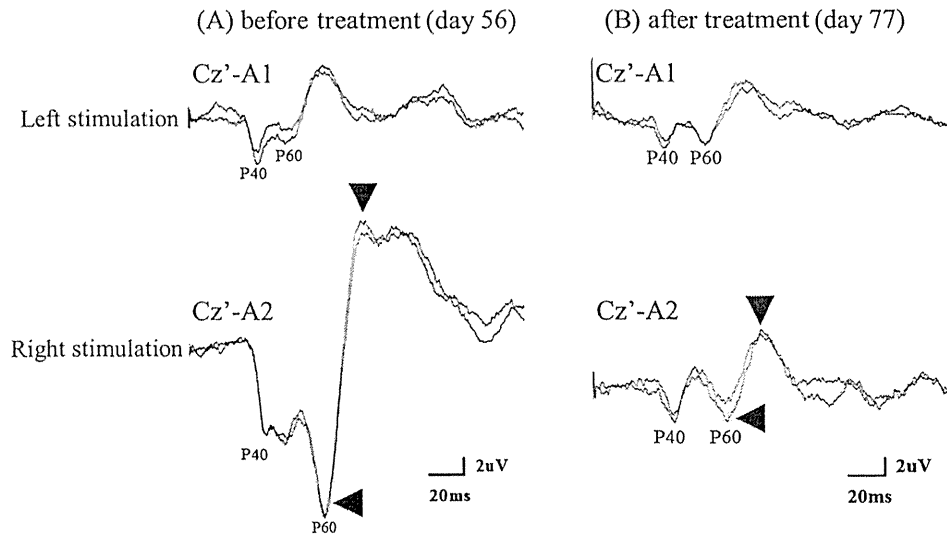


Fig. 1 Scalp-recorded somatosensory evoked potentials (SEPs) to the left (upper column) and right tibial nerve stimulation (lower column) before (A) and after treatment (B) in Patient 1 with the interval of & days.

A: The amplitudes of P40, P60 and following components by the right tibial nerve stimulation were enlarged (black arrow heads) as compared with those by the left tibial nerve stimulation. B: The enlarged amplitudes of P40, P60 and following components (black arrow heads) by the right tibial nerve stimulation normalized after administration of clonazepam.

入院時現症：一般身体所見に特記事項はなかった。神経学的所見では四肢の筋力低下はなく、上肢の腱反射は正常、膝蓋腱反射、アキレス腱反射は両側ともに充進していたが、病的反射は陰性であった。動作時に右大腿四頭筋、下腿三頭筋に陽性および陰性のミオクローヌスをみとめた。ミオクローヌスは音、触覚刺激で誘発されなかった。右下肢の間欠的脱力のため歩行は困難であった。その他脳神経、協調運動、感覚に明らかな異常をみとめなかった。

検査所見：血算、一般生化学、凝固系は正常範囲内であった。水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV)、ヒト単純ヘルペスウイルス (HSV) の抗体価はいずれも既感染パターンを示した。抗 GAD 抗体は陰性であった。抗 GluRe2-NT2 抗体が 0.594 (ELISA 法による疾病対照血清 OD 値平均; 0.202, SD; 0.082) と陽性であった。髄液所見は発症第 64 日目には細胞数 $6/\mu\text{l}$ (単核球 $6/\mu\text{l}$, 多形核球 $0/\mu\text{l}$)、蛋白 42.7 mg/dl, ブドウ糖 58 mg/dl, IgG index 0.47, オリゴクローナルバンド陰性であった。VZV, HSV, CMV 抗体価はいずれも陰性であった。抗 GluRe2-NT2 抗体が 0.725 (ELISA 法による非炎症性部分てんかん対照髄液 OD 値平均; 0.198, SD; 0.066) と陽性であった。電気生理学的検査では、表面筋電図で動作時に右大腿四頭筋に陽性・陰性ミオクローヌスをみとめた。右脛骨神経刺激で C 反射 (潜時: 83.2 ms) をみとめ、体性感覚誘発電位では右脛骨神経刺激で P40 以降の成分の振幅増大をみとめた (Fig. 1A)。また jerk-locked back averaging では右大腿四頭筋のミオクローヌスの筋放電開始に 22 ms 先行して頭皮上 Cz を最大とする陽性棘波をみとめた。頭部 MRI では fluid attenuated inversion

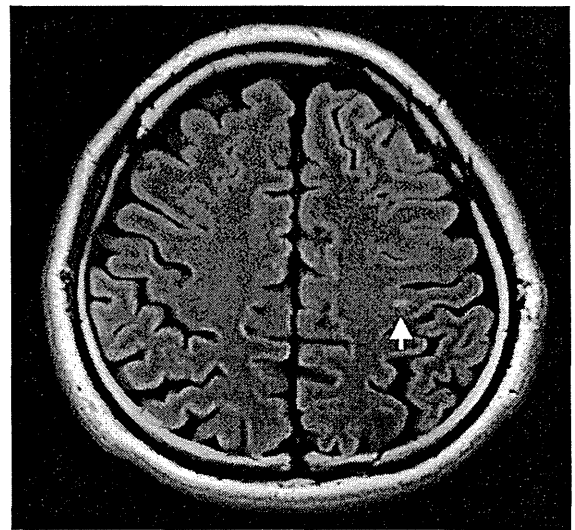


Fig. 2 Brain magnetic resonance imaging (MRI) of Patient 1 on day 56 (1 day after admission).

Axial brain fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) MRI (TR 8,000/TE 409) showed a small high intensity area in the left postcentral gyrus (a white arrow).

recovery (FLAIR) 画像で左中心後回に点状の高信号域をみとめた (Fig. 2) が、造影効果はなかった。 ^{123}I -IMP-SPECT, FDG-PET はいずれも有意な集積充進も低下もみとめなかった。

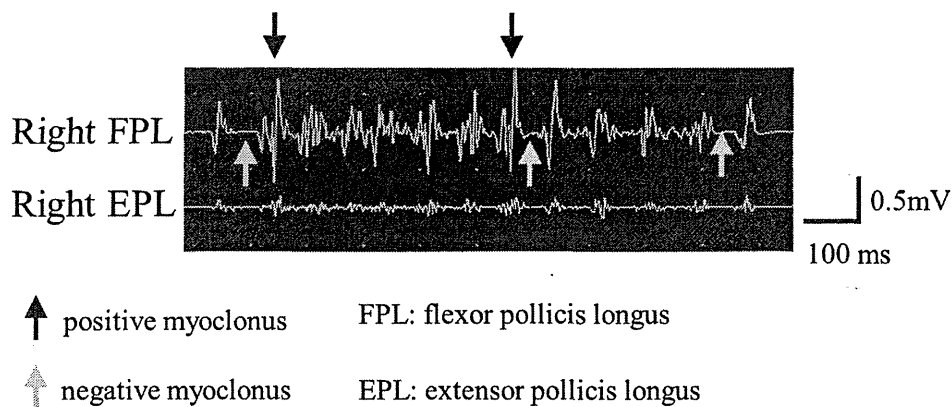


Fig. 3 Surface electromyogram (EMG) of Patient 2 on day 50 (3 days after admission).

Surface EMG disclosed positive (black arrows) and negative (gray arrows) myoclonus during sustained contraction of the right flexor pollicis longus muscles.

入院後経過：発症第57日目よりクロナゼパム 0.5 mg/day 内服を開始したところミオクローヌスは改善し、発症第64日目には歩行可能になった。発症第77日目に電気生理学的検査をおこなったところ、右脛骨神経刺激時のC反射は消失し、右脛骨神経刺激による体性感覚誘発電位のP40以降の成分の振幅増大は消失した(Fig. 1B)。クロナゼパム開始4ヵ月後には症状消失したためクロナゼパム終了し、以降2年間で再発をみとめていない。

症例2：43歳、男性、生来左ききであったが幼少年期に右ききに訂正

主訴：右下腿びくつき、歩行時の右下肢脱力、意識減損発作
既往歴：特記事項なし。

家族歴：長男：注意欠陥多動性障害で脳波異常あり、抗てんかん薬内服中、次男：6歳時にけいれん発作あり、抗てんかん薬内服中。

現病歴：2012年8月某日(発症第1日目)より右下腿のびくつき、歩行時の右下肢の脱力をみとめ、発症第6日目より「頭に浮かぶ言葉が口に出せなくなる」という症状が間欠的に出現し、発症第10日目には全般強直間代発作をきたした。近医受診し髄液検査にて細胞数 $25/\mu\text{l}$ (単核球 $23/\mu\text{l}$ 、多形核球 $2/\mu\text{l}$)、蛋白 57.0 mg/dl 、ブドウ糖 59 mg/dl 、HSV-PCR陰性であり、急性髄膜炎をうたがわれステロイドパルス、アシクロピルを投与され、症状は一旦消失したが、発症第35日目より右下腿の症状が再燃し、数秒間の意識減損発作もみとめるようになったため、発症第47日目当院に入院した。

入院時現症：一般身体所見では皮疹、紅斑、眼球・口内乾燥症状、関節症状をみとめず特記事項はなかった。神経学的所見としては四肢の筋力低下はなく、四肢深部腱反射は正常であった。安静時・動作時に右前脛骨筋、腓腹筋に陽性および陰性のミオクローヌスをみとめた。右下肢の間欠的脱力のため歩行は困難であった。その他脳神経、協調運動、感覚に明らかな異常をみとめなかった。

検査所見：血算、凝固系は正常範囲内であった。一般生化学でAST/ALT $31/50\text{ IU/l}$ 、赤沈(1時間) 20 mm と軽度高値、リウマトイド因子 42.3 IU/ml と高値であった。乳酸 21.1 mg/dl 、ビルビン酸 1.48 mg/dl と高値であったが好気性運動負荷試験での乳酸、ビルビン酸値の上昇はみとめなかった。VZV、HSV、CMVの抗体価はいずれも既感染パターンを示した。抗核抗体は陰性、抗GAD抗体は陰性、甲状腺機能正常だが抗TG抗体 58 IU/ml 、抗TPO抗体 128 IU/ml と高値、抗NAE抗体は陰性であった。抗GluRe2-NT2抗体が 0.424 (ELISA法による疾病対照血清OD値平均; 0.202 , SD; 0.082)と陽性であった。なお、後日測定した抗SS-A抗体、抗SS-B抗体、抗ds-DNA抗体、抗ss-DNA抗体はいずれも陰性であった。髄液所見は発症第27日目には細胞数 $10/\mu\text{l}$ 、蛋白 62.8 mg/dl 、ブドウ糖 55 mg/dl 、IgG index 0.90 、オリゴクローナルバンド陰性であった。VZV、HSV、CMV、インフルエンザA・B抗体価はいずれも陰性であった。抗TG抗体、抗TPO抗体、アンギオテンシン変換酵素、可溶性インターロイキン2受容体は陰性であった。抗GluRe2-NT2抗体が 0.776 (ELISA法による非炎症性部分てんかん対照髄液OD値平均; 0.198 , SD; 0.066)と陽性であった。電気生理学的検査では、表面筋電図で動作時に右長母趾屈筋、右長母趾伸筋における陽性・陰性ミオクローヌスをみとめた(Fig. 3)。右脛骨神経刺激でC反射(潜時: 75.3 ms)をみとめた。体性感覚誘発電位は発症第27日目には脛骨神経刺激検査で頭皮上Cz'でのP40-N48の振幅が右足刺激で $0.96\text{ }\mu\text{V}$ 、左足刺激で $3.01\text{ }\mu\text{V}$ と左右差をみとめたが、発症第47日目には右 $3.42\text{ }\mu\text{V}$ 、左 $4.41\text{ }\mu\text{V}$ と右足刺激での振幅の増大傾向をみとめた。脳波で右前脛骨筋のミオクローヌスによる筋放電に平均 34 ms 先行する頭皮上Cz最大の棘波をみとめた(Fig. 4)。頭部MRIではdiffusion weighed image(DWI)で両側上前頭回から頭頂部にかけて点状の高信号域が散在した(Fig. 5)。 ^{123}I -IMP-SPECT、FDG-PETではいずれも有意な集積亢進も低下もみとめなかった。

入院後経過：発症第47日目よりレベチラセタム 500 mg/day 、

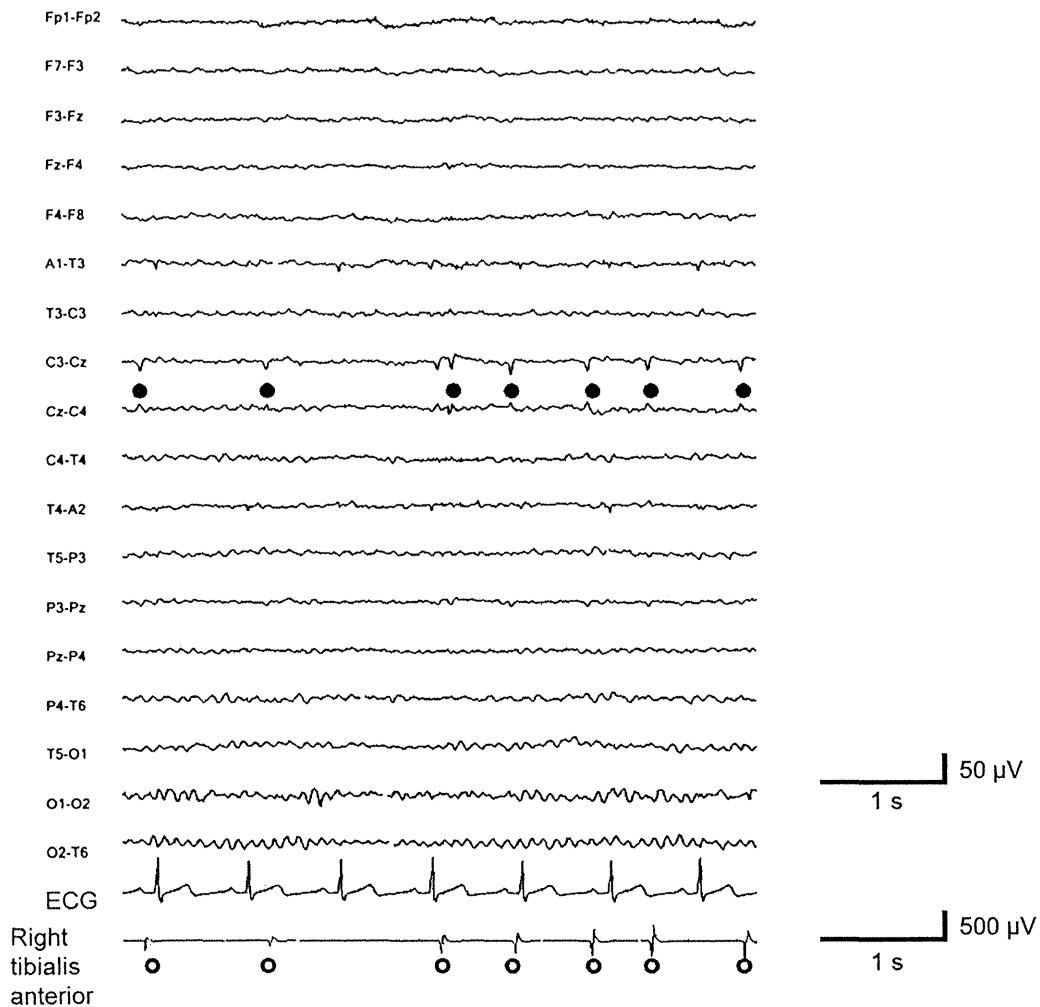


Fig. 4 Electroencephalogram-electromyogram (EEG-EMG) polygraphic recording in Patient 2 on day 47 (the day of admission).

Polygraph recording on day 47 disclosed that sharp waves at Cz (black circles) always preceded EMG discharge of the right tibialis anterior muscle (white circles) by 34 ms on average. ECG: electrocardiography.

クロナゼパム 0.5 mg/day 開始したところ意識減損発作は消失、右下肢ミオクローヌスも軽快した。発症第 49 日目よりステロイドパルス (メチルプレドニゾン 1,000 mg/day × 3 日間) を 3 コール計 9 日間施行しその後プレドニゾン 25 mg/day より内服開始し漸減した。発症第 55 日目には症状は消失、表面筋電図でもミオクローヌスの消失を確認した。発症第 62 日目の髄液所見は細胞数 $1/\mu$ 、蛋白 32.9 mg/dl、ブドウ糖 59 mg/dl、IgG index 0.47 と正常化した。症状消失していたため 5 ヶ月後にレベチラセタム、クロナゼパム、プレドニゾン終了し、以降 3 ヶ月で再発をみとめていない。

考 察

本 2 症例とも、右脛骨神経刺激で C 反射をみとめ、右脛骨

神経刺激による皮質の短潜時体性感覚誘発電位の皮質成分の振幅増大もしくは経過中の振幅の変動があり、頭皮上脳波では筋放電に先行する棘波を Cz にみとめたことから、右下肢に限局した局所性の皮質反射性ミオクローヌスと考えられた。2 例ともミオクローヌスは一過性で、髄液中の蛋白、細胞数上昇が臨床経過と一致していたことから急性髄膜脳炎が今回の病態に関与したことが強く示唆された。皮質性ミオクローヌスの原因疾患は多数あり、代表的なものは進行性ミオクローヌスてんかん、無酸素脳症後ミオクローヌス、Creutzfeldt-Jakob 病などであるが¹⁾、一般に全般性あるいは全身に多発性に多発する。急性髄膜脳炎にともなう症例は検索しえた範囲では、少なくとも局在性の皮質性ミオクローヌスはみとめなかったが、抗 GluR2 抗体陽性の自己免疫性脳炎で持続性部分てんかん (epilepsia partialis continua; EPC)、動

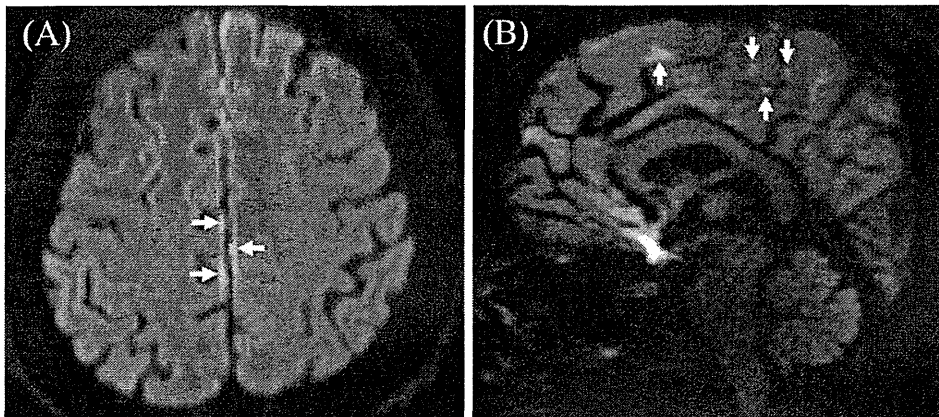


Fig. 5 Brain magnetic resonance imaging (MRI) on day 47 (the day of admission) (A) and on day 53 (after 3 days of steroid pulse therapy) (B) of Patient 2.

Axial brain diffusion weighted image (DWI) (TR 5,000/TE 77/b value = 1,000 sec/mm²) on day 46 and sagittal brain DWI (TR 5,000/TE 77/b value = 1,000 sec/mm²) on day 53 showed the small high intensity areas in the left superior frontal gyrus, the bilateral precentral gyri and the left postcentral gyri (white arrows).

作性のミオクローヌスをきたした報告がある⁷⁾。この既報においては、ミオクローヌスの他にも振戦やアステキシスなど多彩な不随意運動をきたし、ミオクローヌスを両側性にみとめ、左視床と両側前頭葉が主病巣と考えられたことが本例とことなる。またミオクローヌスの電気生理学的検討はなされおらず、皮質の関与についても不明である。さらに、本2症例ともに血清・髄液中の抗 GluRe2-NT2 抗体が陽性であった。抗 GluR 抗体の測定法は複数存在するが、GluR のサブユニット $\epsilon 2$ の N 末に対する抗体である抗 GluRe2-NT2 抗体は、急性期脳炎症状に広く寄与するとされているが⁵⁾、疾患や病態関与について特異性は未だみだされていない。なお抗 GluRe2-NT2 抗体は ELISA 法での半定量化が可能であり、感度も他の測定法と比して劣らないとされる⁸⁾。抗 GluR 抗体が産生される機序は明らかでないが、急性感染を契機に血液中に抗体が産生されて血液脳関門を通過する⁹⁾、感染、外傷などを契機とした T 細胞の組織障害の結果として中枢神経系で抗体が産生される¹⁰⁾ などの仮説がある。抗 GluRe2 抗体関連の急性病態は標的病変や画像所見も様々な報告があり、一般には抗体は非ヘルペス性急性辺縁系脳炎に代表される辺縁系症状に関与する⁵⁾が、てんかんと関連も示唆されており¹¹⁾、Rasmussen 症候群あるいは急性脳炎・脳症で EPC を呈した症例、非進行性の EPC を呈した症例で高率に陽性をみとめた¹²⁾。また、局所性皮質反射性ミオクローヌスは大脳皮質のてんかん性興奮活動に対応してミオクローヌスが生じるものであり、断片的てんかん性けいれん発作 (fragmented epileptic convulsion) とみなされ、EPC と共通した病態生理学的背景が強く示唆される。抗 GluRe2 抗体の皮質への親和性や電気生理学的な作用は不明で⁸⁾さらなるデータの蓄積および研究が必要ではあるが、本例および過去の類似報告⁷⁾は、抗 GluRe2 抗体が皮質性ミオクローヌス形成に関与している可能性を示

唆する。病態へのかかりについては、症例 1 は急性期の髄液所見で多形核球優位の細胞数上昇をみとめ、症状が軽快した後にミオクローヌス出現しており、傍感染性あるいは後感染性に抗 GluRe2 抗体が産生され病態に関与したと考えられる。一方症例 2 は明らかな先行感染なくミオクローヌスが出現し、髄液中の細胞数上昇は軽度、ステロイドパルスが著効したことからより自己免疫性の髄膜炎がうたがわれ、病因あるいは病態に抗 GluRe2 抗体が関与したと考えられる。以上より、急性髄膜炎、あるいは髄膜炎にともない二次的に抗 GluRe2 抗体を介した自己免疫機序、もしくはその両者により局所性の皮質反射性ミオクローヌスがおこったと考えられる。

責任病巣に関しては、本報告の2例とも MRI で一次感覚野に相当する部位に病変をみとめたことから、同部位の病態への関与が示唆される。一般に皮質反射性ミオクローヌスは限局した病変によっておこること自体がまれである¹³⁾。既報においては本症例と同様に一次感覚野をふくむ局所性病変にともなうものが散見され、診断は皮質異形成¹⁴⁾¹⁵⁾、gliosis¹⁶⁾、focal atrophy¹⁷⁾と様々であるが、髄膜炎にともなうものは探索しえた範囲ではなかった。また症例 2 においては右下肢に限局した陽性・陰性ミオクローヌスに加えて、おそらく陰性運動発作 (negative motor seizure; NMS) によると思われる発作性の発話停滞をみとめた。NMS はてんかん発作の一症状として報告されており、意識保持下に随意的な持続筋収縮あるいは連続した随意運動が遂行できなくなる発作である。責任領域は前補足運動野にある補足陰性運動野 (supplementary negative motor area; SNMA) が考えられており¹⁸⁾、症例 2 では下肢一次感覚運動野から前方に位置する SNMA へのてんかん性異常発射の波及もしくは上前頭回の病変からのてんかん性異常発射により NMS が生じたと考えられる。

診断に関しては、症例 2 では血清の抗 TG 抗体、抗 TPO 抗体が高値であったが血清抗 NAE 抗体、髄液抗 TG 抗体、抗 TPO 抗体は陰性であった。乳酸、ビリルビン酸も高値であったが好気性運動負荷試験において乳酸、ビリルビン酸値の上昇はみとめなかった。以上より鑑別疾患として考慮した橋本脳症、ミトコンドリア病は否定的と考えた。

治療に関しては、症例 1 のミオクローヌスはクロナゼパムの投与のみで寛解したが、症例 2 はステロイドパルス療法後再燃した。再燃前は自覚症状をみとめなかったが髄液所見で蛋白が軽度高値であり、髄膜脳炎が完治していなかった可能性が考えられた。本 2 症例における抗 GluR ϵ 2 抗体の測定は一時点のみであったが、抗 GluR ϵ 2 抗体は前述のように様々な急性の病態で陽性になり、疾患の特異的なマーカーというよりも免疫療法の適応を示唆する治療マーカーとなることが期待されている⁸⁾。症例 2 のように臨床症状は一旦軽快したが炎症が遷延し再燃がうたがわれる症例に対して、抗炎症療法の追加を考慮する際に髄液検査だけでなく抗 GluR ϵ 2 抗体の測定が有用である可能性がある。

本論文の要旨は第 97 回日本神経学会近畿地方会 (2012 年 12 月 8 日、大阪) で発表した。

謝辞：論文執筆にあたって貴重なコメントをいただきました済生会野江病院神経内科福田英俊先生、河野隆一先生に深謝いたします。

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

文 献

- Shibasaki H, Hallett M. Electrophysiological studies of myoclonus. *Muscle Nerve* 2005;31:157-174.
- 小林勝哉, 松本理器. 陰性ミオクローヌス-発生機序と解析. *Clin Neurosci* 2012;30:807-812.
- 林 明人. 皮質性ミオクローヌス. *Clin Neurosci* 2007;25:298-300.
- 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 GluR ϵ 2 自己抗体の存在. *日小児会誌* 2002;106:1402-1411.
- 高橋幸利, 久保田裕子, 山崎悦子ら. ラスマッセン脳炎と非ヘルペス性急性性辺縁系脳炎. *臨床神経* 2008;48:163-172.
- 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 ϵ 2 抗体が陽性で非ヘルペス性急性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* 2007;47:629-634.
- 加藤裕司, 中里良彦, 田村直俊ら. 持続性部分てんかん, 動作性ミオクローヌスが持続した抗グルタミン酸受容体抗体陽性の自己免疫性脳炎. *臨床神経* 2007;47:429-433.
- 高橋幸利, 保立麻美子, 植田佑樹ら. グルタミン酸受容体抗体. *Brain Nerve* 2013;65:345-353.
- Rogers SW, Andrews PI, Gahring LC, et al. Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. *Science* 1994;265:648-651.
- Takahashi Y, Matsuda K, Kubota Y, et al. Vaccination and infection as causative factors in Japanese patients with Rasmussen syndrome: molecular mimicry and HLA class I. *Clin Dev Immunol* 2006;13:381-387.
- 高橋幸利, 高木佐知子, 西村成子ら. てんかんと抗 NMDA 受容体抗体. *Clin Neurosci* 2006;24:219-221.
- 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.
- Kuzniesky R, Berkovic S, Andermann F, et al. Focal cortical myoclonus and rolandic cortical dysplasia: clarification by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1988;23:317-325.
- 中川寧子, 松本理器, 池田昭夫ら. 一次体性感覚野の皮質異形成にともない難治部分発作と皮質反射性ミオクローヌスを示した 1 例. *臨床神経* 2006;46:335-338.
- Noachtar S, Holthausen H, Lüders HO. Epileptic negative myoclonus. Subdural EEG recordings indicate a postcentral generator. *Neurology* 1997;49:1534-1537.
- Cowan JM, Rothwell JC, Wise RJ, et al. Electrophysiological and positron emission studies in a patient with cortical myoclonus, epilepsy partialis continua and motor epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:796-807.
- Obeso JA, Rothwell JC, Marden CD. The spectrum of cortical myoclonus. From focal reflex jerks spontaneous motor epilepsy. *Brain* 1985;108:193-224.
- Ikeda A, Hirasawa K, Kinoshita M. Negative motor seizure arising from the negative motor area: is it ictal apraxia? *Epilepsia* 2009;50:2072-2084.

Abstract

Two cases of acute onset of focal cortical reflex myoclonus following acute aseptic meningoencephalitis with positive anti-glutamate receptor autoantibody

Maya Tojima, M.D.¹⁾, Takefumi Hitomi, M.D., Ph.D.¹⁾²⁾, Naoto Jingami, M.D.¹⁾, Kosuke Tanioka, M.D.¹⁾,
Hodaka Yamakado, M.D., Ph.D.¹⁾, Riki Matsumoto, M.D., Ph.D.¹⁾³⁾, Yukitoshi Takahashi, M.D.⁴⁾,
Akio Ikeda, M.D., Ph.D.¹⁾³⁾ and Ryosuke Takahashi, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Kyoto University Hospital

²⁾Department of Respiratory Care and Sleep Control Medicine & Department of Clinical Laboratory Medicine,
Kyoto University Graduate School of Medicine

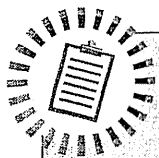
³⁾Department of Epilepsy, Movement Disorders and Physiology, Kyoto University Graduate School of Medicine

⁴⁾National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders

Patient 1 was a 40-year-old man, who suffered from right leg myoclonus 1 week after an episode of fever and headache. Myoclonus disappeared 4 months after administration of clonazepam. Patient 2 was a 42-year-old man, who suffered from right leg myoclonus, attacks of speech arrest and a generalized tonic-clonic seizure. His symptoms disappeared after steroid-pulse therapy, but right leg myoclonus and episodic impairment of consciousness recurred within a month. He underwent another steroid-pulse therapy and his symptoms disappeared. In both patients, cerebrospinal fluid (CSF) study showed pleocytosis and elevated protein level, electrophysiological study showed cortical reflex by stimulation of the right tibial nerve, and brain MRI showed the high intensity area in the left parietal lobe. In addition, on electroencephalogram (EEG) spikes at vertex preceded myoclonic jerk of the right tibialis anterior muscle in both patients. These findings indicate that focal cortical reflex myoclonus was accompanied by acute central nervous system (CNS) infection. Furthermore, in both patients, autoantibody against glutamate receptor subunits $\epsilon 2$ was detected both in serum and CSF, which also suggest that autoimmune mechanism contributed in the pathophysiology of acute development of focal cortical reflex myoclonus.

(Clin Neurol 2014;54:543-549)

Key words: cortical reflex myoclonus, anti-glutamate receptor autoantibody, non-bacterial meningoencephalitis, negative motor seizure



水痘感染に合併した非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の4歳女児例

よこやまももこ
横山桃子※1,2

みね じゅん
美根 潤※1

きし かずこ
岸 和子※1

ほり え あきよし
堀江昭好※1

やまぐちせいじ
山口清次※1

たかはしゆきとし
高橋幸利※3

要旨

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎は、辺縁系症状で始まる急性脳炎で感染症に伴うもの、腫瘍に伴うものなどがある。今回我々は、水痘に合併した非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の4歳女児を経験した。

異常行動、意識レベルの低下、右共同偏視で発症し、水疱性発疹がみられた。血液、髄液ともGluN2B抗体の上昇を認めた。髄液中VZV-PCRは陰性であった。脳血流シンチで左側頭葉内側に血流低下を認めた。アシクロビル、γグロブリン、ステロイドパルス治療等を開始した。ステロイドパルス治療中に意識レベルは段階的に改善したが、精神症状が残存し、第4病日にγグロブリンを再投与した。その後意識清明となり、後遺症なく退院した。

GluN2B抗体の上昇、髄液VZV-PCR陰性より、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎と考えた。脳血流シンチ所見より、発病の機序として自己抗体の関与に加え、血管炎などの血管障害が関与し、免疫療法が有効であった可能性を考える。

[小児科臨床 67:1481,2014]



KEY WORDS

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎、水痘、GluN2B抗体、ステロイドパルス治療

はじめに

辺縁系脳炎とは、海馬・扁桃体などの辺縁系を主座とする脳炎であり、初期に精神症状、記憶障害などの辺縁系症状が出現し、その後意識障害・けいれんなどの脳炎症状が進行する¹⁾。このうち非ヘルペス性急性辺縁系脳炎は、単純ヘルペスウイルスの直接侵襲を除いたものである²⁾。

水痘感染に伴う症例の報告は診断が必ずしも容易でなく、明確な治療指針は確立されていない。

今回我々は、水痘感染に伴って発症した傍感染性非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の4歳女児を経験したので報告する。

症例

症例：4歳、女児

※1：島根大学医学部 小児科 (〒693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1)

※2：大田市立病院 小児科

※3：静岡てんかん・神経医療センター

右

左

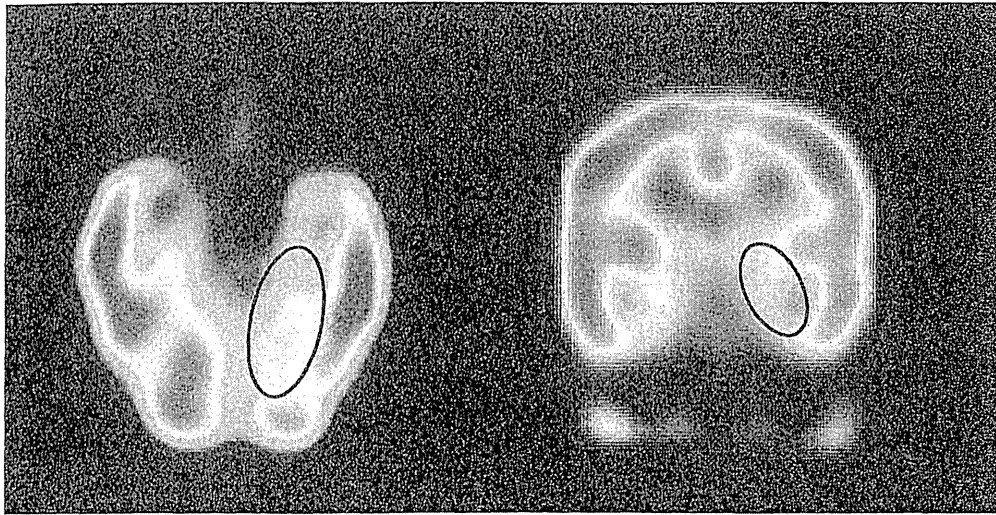


図1 脳血流シンチ (IMP-SPECT: I-123) (第5病日)
左側頭葉内側に血流低下部位を認めた。血流低下部位を○で示す。

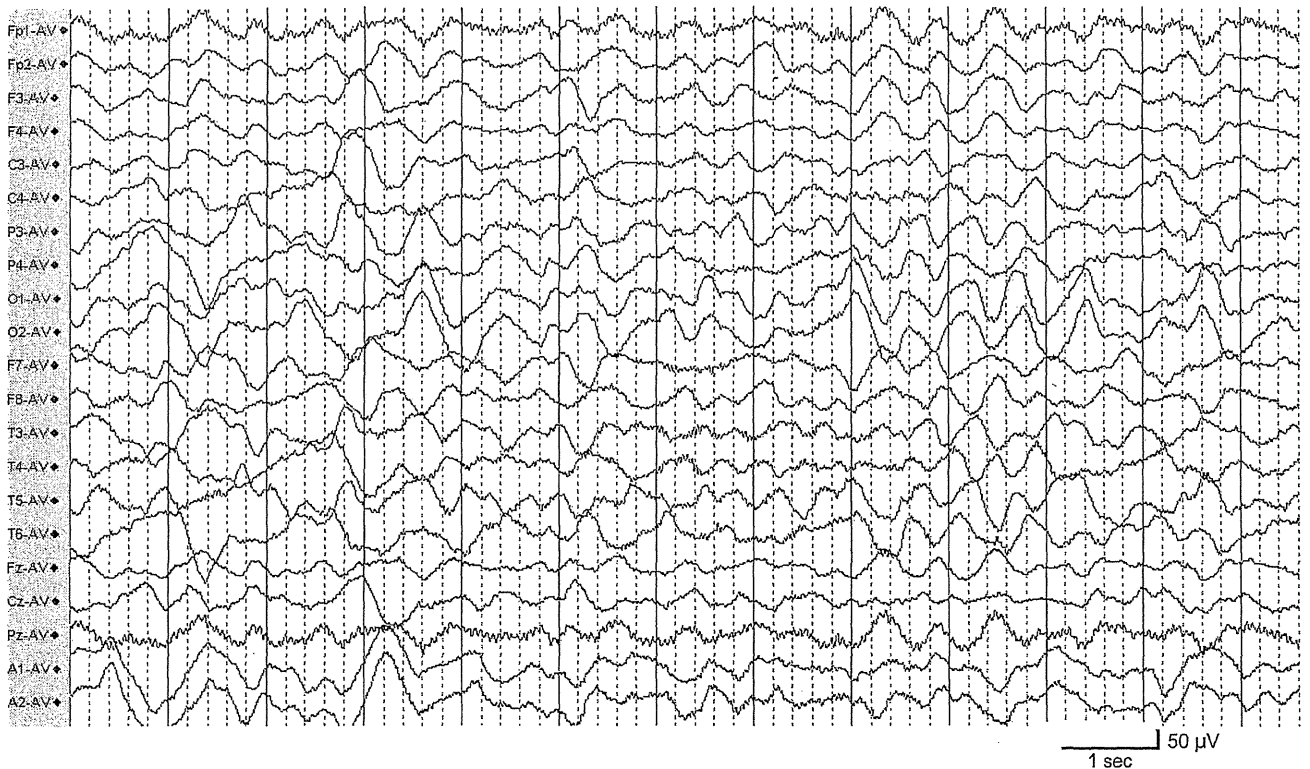


図2 脳波 (第3病日)
覚醒時に両側広汎性に広がる1~2 Hz前後の高振幅徐波を認めた。

徐々に改善し、第5病日に意識清明となり、その後は再燃を認めなかった。第20病日に後遺症なく、退院した。

考察

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の罹患率は年間に4.7/100万人と稀であり、また診断は容易でないことが多い⁴⁾。成人では精神疾患と鑑別が難しい

ことも少なくない。今回我々は、前述した診断スキーム³⁾に基づき比較的明確に診断に到達することができた。自験例を診断スキームにおける急性辺縁系脳炎等の登録基準(図4)に照らし合わせると、臨床所見・脳波所見から急性脳炎・脳症と考えられたが、頭部MRI(DWI, FLAIR)では明らかな異常は認めなかった。行動異常、思考減裂、興奮状態、記憶障害などの精神認知機能症