

図3 本症例の臨床経過

連続3日間投与を合計4クール行った。最終的に独歩可能で日常生活に支障のない認知機能（改訂長谷川式簡易知能評価スケール〈HDS-R〉24/30点、Mini-Mental State Examination〈MMSE〉29/30点）まで改善したため、本人、家族と相談のうえで治療を終了し、第149病日に自宅に退院となった。

II. 考 察

抗NMDA受容体脳炎は必ずしも典型的な経過を示すわけではないが、前駆期、精神病期、無反応期、不随意運動期、緩徐回復期とある程度予測可能な臨床経過をたどるのが特徴的とされている^{1,2,7)}。2008年に報告された100例の臨床データ²⁾をもとにすると、以下のとおりである。

(1) 前駆期：発熱，頭痛，倦怠感，悪心，嘔吐，下痢などの非特異的感冒症状が先行して出現することが多く，84例中72例（86%）で認めている。

(2) 精神病期：前駆期症状出現の数日～2週間以内に精神症状が出現する。無気力，無感動，抑うつ気分，不安，孤独などの感情障害が出現したのち，興奮，幻覚，妄想などのあらゆる統合失調様症状が急速に進行する。77%の症例が著明な精神症状から発症して精神科を受診している。残

りは記憶障害や痙攣から発症した症例が報告されている。

(3) 無反応期：88%の症例で無反応状態を認めている。外的刺激に対する反応はほぼ消失するが，カタレプシーや開眼させようとするとき閉眼し続けるといった所見を呈することもある。また，中枢性低換気に陥り，66%の症例で人工呼吸器や気管切開を要している。当院でも高齢女性において，無反応状態をうつ病性昏迷と診断して加療していたが，数日後には中枢性低換気に移行し，人工呼吸器および気管切開を要した症例を経験しており，昏迷とまちがえないように注意を喚起したい。

(4) 不随意運動期：不随意運動は最も特徴的な神経症状であり，86%の症例に報告されている。1年間以上持続する場合もある。口舌顔面に好発するが，その他の部位でも出現し，多彩な不随意運動が報告されている。また，69%の症例で体温上昇，頻脈，徐脈，血圧上昇，発汗過多，唾液分泌亢進などの多彩な自律神経症状が報告されている。痙攣発作は76%の症例で報告されている。しかし，脳波で発作波を認めた症例は全体の21%と低頻度であり，71%の症例ではびまん性徐波を認めるのみである。意識障害や特徴的な神

経症状を呈するのに反して、頭部MRI検査で辺縁系脳炎に特徴的な側頭葉内側病変を認めた症例は22%のみである。

(5) 緩徐回復期：不随意運動が落ち着いてくると、意識も緩徐に回復し始める。完全回復あるいはほぼ回復した症例は75%である⁸⁾。なお、死亡率は4%と報告されている³⁾。

以上のデータより、抗NMDA受容体脳炎の診断のポイントは、まず非特異的感冒症状出現後の精神症状や認知機能低下の急性発症が挙げられる。次に、高度な意識障害や不随意運動などの特徴的な神経症状を認めるわりには、頭部MRIや脳波検査で非特異的な所見のみの場合が多い点が挙げられる。そして最後に、血清や髄液中の抗NMDA受容体抗体が陽性であることが挙げられる。

抗NMDA受容体脳炎は治療反応性の脳炎であることが治療上の特徴とされており、2011年にDalmauら³⁾によって治療指針が発表されている。その治療指針によると、卵巣奇形腫などの腫瘍が発見された場合は、腫瘍の摘出によって症状遷延が短縮することから早期に外科的切除されることが薦められている。加えて、第1段階の治療としてステロイド薬、免疫グロブリン製剤や血漿交換療法、第2段階の治療としてシクロホスファミドやリツキサンといった免疫抑制剤の使用が推奨されている。しかし、わが国ではいまだ確実な効果が得られる治療法は確立されていない。ただし、発症後18か月後までは免疫治療による予後改善効果が得られることが報告されているため¹⁰⁾、継続的に治療を行うことが重要である。

抗NMDA受容体脳炎において早期治療の有無は、早期予後だけでなく長期予後の観点からも記憶力や注意力を主とした認知機能に影響すると報告されている⁴⁾。しかし、診断において有用である抗NMDA受容体抗体の測定は、わが国では測定施設が一部の研究機関に限られており、結果を得られるまでに長期間を要するのが現状である。そのため、特徴的な臨床経過を呈しており、頭部MRIや脳波検査等で特異的な所見に乏しい場合には、抗NMDA受容体抗体の測定結果を待つまで

に早急に腫瘍検索を行い、腫瘍切除や免疫抑制剤の投与といった治療の開始を考慮する必要がある。

しかし、本症例では、頭痛、倦怠感といった非特異的感冒症状の出現後に特徴的な臨床経過を認めたが、早期に抗NMDA受容体脳炎を疑うことはできなかった。その原因としては、発熱や髄膜刺激兆候といった脳炎を示唆する所見に乏しかったこと、腫瘍の非合併例であったこと、抗NMDA受容体脳炎の好発する若年女性ではなくプリオン病の好発年齢である高齢であったこと、および認知機能低下、ミオクロニー発作、錐体路症状、無反応状態、脳波検査でびまん性徐波を認めるといったプリオン病にも生じうる所見¹⁰⁾を認めたことが挙げられた。プリオン病が否定的であったことから、抗NMDA受容体脳炎を疑うことができたが、尿路感染症や消化管出血があったことから、髄液抗NMDA受容体抗体の判定結果を得るまでステロイドによる治療をただちには開始することができなかった。なお、その他の鑑別診断として高齢男性に好発すると報告されている抗VGKC複合体抗体による辺縁系脳炎^{8,12)}が挙げられるが、本症例では血清抗VGKC複合体抗体は陰性であった。

NMDA受容体は数種類のNR subunitから構成されており、本稿で述べている抗NMDA受容体抗体はNR2B subunitを抗原とする抗GluR ϵ 2抗体¹⁴⁾である。抗GluR ϵ 2抗体は、ラスムッセン(Rasmussen)脳炎¹³⁾、膠芽腫(glioblastoma)⁹⁾などでも陽性となることが報告されており、必ずしも抗NMDA受容体脳炎のみで認められるものではないため、本症例では臨床経過と合わせて抗NMDA受容体脳炎と診断した。抗NMDA受容体抗体の病的意義については、本症例とどれだけ関与しているのかも含め、今後の症例の蓄積と検討を要する。

本症例ではさまざまな理由によって抗NMDA受容体脳炎発症後から治療開始まで長時間を要した。しかし、最終的にはステロイドパルス療法を導入することができ、日常生活に支障のない認知機能まで回復した。今後、注意すべき点としては、

2年以内の再発率が13%であること¹⁵⁾や、腫瘍の非合併例および初回時に免疫療法を行わなかった症例に再発のリスクが高いこと^{3,6)}が挙げられる。本症例では初回発症である今回の治療経過中にステロイド治療を行うことはできたが、腫瘍の非合併例であるため再発のリスクは比較的高いと考えられ、今後も注意深く経過観察していく必要があると考えた。

まとめ

今回、筆者らは高齢男性に発症した抗NMDA受容体脳炎を経験した。精神症状や認知機能低下を呈する疾患のなかには器質性疾患があり、そのなかには抗NMDA受容体脳炎のように精神科受診例が多く、治療有効性から早期の診断と治療が求められる疾患も存在する。抗NMDA受容体脳炎は若年女性に好発する疾患ではあるが、高齢者や男性であっても急性または亜急性の精神症状や認知機能低下を呈した場合には、抗NMDA受容体脳炎の可能性を常に念頭におく必要がある。

論文執筆にあたり、血清プリオンタンパク遺伝子を測定してくださった、東北大学大学院医学系研究科創世応用医学研究センタープリオン病コアセンター病態神経学分野の北本哲之先生、髄液14-3-3タンパク、総タウタンパクを測定してくださった、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染分子学教室の佐藤克也先生、ならびに血清抗VGKC複合体抗体の測定をしてくださった、鹿児島大学医学部附属病院神経内科の渡邊修先生に深く感謝を申し上げます。

本研究は公益社団法人日本老年精神医学会の利益相反委員会の承認を受けた。

文 献

- 1) Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, Masjuan J, et al.: Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*, **61** (1) : 25-36 (2007).
- 2) Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, et al.: Anti-NMDA-receptor encephalitis ; Case series and analysis of the effect of antibodies. *Lancet Neurol*, **7** (12) : 1091-1098 (2008).
- 3) Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, et al.: Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*, **10** (1) : 63-74 (2011).
- 4) Finke C, Kopp UA, Prüss H, Dalmau J, et al.: Cognitive deficits following anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **83** (2) : 195-198 (2012).
- 5) 藤井裕樹, 久保智司, 柚木太淳, 佐藤恒太ほか : 卵巣奇形腫を合併し抗NMDA受容体抗体陽性のglioblastomaの1例. *臨床神経学*, **53** (9) : 712-715 (2013).
- 6) Gabilondo I, Saiz A, Galan L, Gonzalez V, et al.: Analysis of relapses in anti-NMDAR encephalitis. *Neurology*, **77** (10) : 996-999 (2011).
- 7) Iizuka T, Sakai F, Ide T, Monzen T, et al.: Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan ; Long-term outcome without tumor removal. *Neurology*, **70** (7) : 504-511 (2008).
- 8) Irani SR, Alexander S, Waters P, Kleopa K, 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*, **133** (9) : 2734-2748 (2010).
- 9) Kamei S, Kuzuhara S, Ishihara M, Morita A, et al.: Nationwide survey of acute juvenile female non-herpetic encephalitis in Japan ; Relationship to anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Intern Med*, **48** (9) : 673-679 (2009).
- 10) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する研究班, プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班 : プリオン病診療ガイドライン2014.
- 11) Lai M, Hughes EG, Peng X, Zhou L, et al.: AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol*, **65** (4) : 424-434 (2009).
- 12) Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, Graus F, et al.: Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels ; A case series. *Lancet Neurol*, **9** (8) : 776-785 (2010).
- 13) 高橋幸利, 松田一己, 西村成子, 八木和一 : Rasmussen脳炎と抗神経抗体. *神経内科*, **59** (1) : 38-44 (2003).
- 14) 高橋幸利, 保立麻美子, 植田佑樹, 山口解冬ほか : グルタミン酸受容体自己抗体. *BRAIN and*

- NERVE* - 神経研究の進歩, **65** (4) : 345-353 (2013).
- 15) Titulaer MJ, McCracken L, Cuellar IG, Martinez-Hernandez E, et al.: Clinical features, treatment and outcome of 500 patients with anti-NMDA receptor encephalitis (PL01.001). *Neurology*, **78** : PL01.001 (2012).
- 16) Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, et al.: Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis ; An observational cohort study. *Lancet Neurol*, **12** (2) : 157-165 (2013).

A case of anti NMDA receptor encephalitis in an older male patient

Masatoshi Kyo^{*1}, Keiichirou Nishida^{*1}, Hiroshi Mii^{*1}, Yuichi Kitaura^{*1}, Yoshiteru Takekita^{*1,2}, Masaki Katou^{*1}, Katsunori Takase^{*1}, Yukitoshi Takahashi^{*3}, Toshihiko Kinoshita^{*1}

* 1 Department of Neuropsychiatry, Kansai Medical University

* 2 Institute of Psychiatry, University of Bologna

* 3 National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders

Anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor encephalitis is a frequently appearing disease in young females. Patients suffering this kind of encephalitis exhibit not only disturbance of consciousness, convulsions, autonomic symptoms and involuntary motion, but also experience hallucinations and delusions. About three-fourths of the patients visit a psychiatric clinic at the onset of this illness due to these psychotic symptoms. We described the case of a 69 year-old male who showed subacutely impaired awareness after dysfunction of cognition, when he came to our hospital. Prion disease and bacterial meningitis were suspected at first, but these diseases were excluded from differentiated diagnoses by the examination of cerebrospinal fluid. Instead, anti-NMDA receptor antibodies were found in his cerebrospinal fluid, thus indicating a diagnosis of anti-NMDA receptor encephalitis. Steroid pulse therapy brought improvement, and the patient recovered from the severe dysfunction of cognition state. He could finally be discharged from the hospital. We conclude with a generalization, that even in the case of older male patients, anti-NMDA receptor should be examined when subacutely cognitive dysfunction and psychiatric symptoms are present upon visiting a psychiatry clinic.

Key words : anti-NMDA receptor encephalitis, anti-NMDA receptor antibodies, limbic encephalitis, organic mental disorder, older patient



Subclinical seizure が観察された 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の1症例

まの 眞野ちひろ^{※1}

ひらの けいこ 平野恵子^{※1}

おくむら よしのり 奥村良法^{※1}

わたなべ せいじ 渡邊誠司^{※1}

あいば ひでお 愛波秀男^{※1}

たかはし ゆきとし 高橋幸利^{※2}

要旨

精神症状で発症し、経過中に subclinical seizure が観察された非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHALE) の1例を経験した。症例は14歳男児で、精神症状を認めたのち意識レベルの低下、自動症様運動を認め、特徴的な臨床症状から NHALE の診断に至った。けいれん発作は観察されなかったが、急性期の脳波検査中に subclinical seizure を認めた。NHALE における subclinical seizure の報告は少ないが、一方で脳波変化を伴わない異常運動はしばしば認められ、けいれん発作と見誤る場合もある。本疾患における subclinical seizure の発見や異常運動の鑑別には脳波検査が有用であり、多彩な臨床症状に対して適切な評価を行うことが重要である。

[小児科臨床 67 : 2153, 2014]

KEY WORDS

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎, subclinical seizure, 自動症様運動, 脳波モニタリング, 抗グルタミン酸受容体抗体

はじめに

非ヘルペス性辺縁系脳炎 (non-herpetic acute limbic encephalitis ; NHALE) は精神症状をはじめとした辺縁系症状を呈し、単純ヘルペスなどの直接感染や腫瘍、膠原病の合併を否定された脳炎症候群である¹⁾²⁾。近年、抗グルタミン酸受容体抗体 (以下、抗 GluR 抗体) をはじめとした種々の抗神経抗体が検出され、何らかの自己免疫機序の介在の可能性が推測されている。また、経過中にけいれん発作や自動症様の不随意運動、カタレ

ブシー、呼吸停止など多彩な症状を呈することが知られている¹⁾³⁾が、本疾患に特異的な他覚的所見は乏しい。脳波異常は徐波化などの非特異的変化が主であり、subclinical seizure の報告は少ない^{4)~6)}。今回我々は精神症状で発症し、経過中に subclinical seizure が観察された NHALE の14歳男子の1例を経験したので報告する。

症例

症例 : 14歳, 男子

家族歴 : 弟, 熱性けいれん

※1 : 静岡県立こども病院 神経科 (〒420-0953 静岡県静岡市葵区漆山860)

※2 : 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター

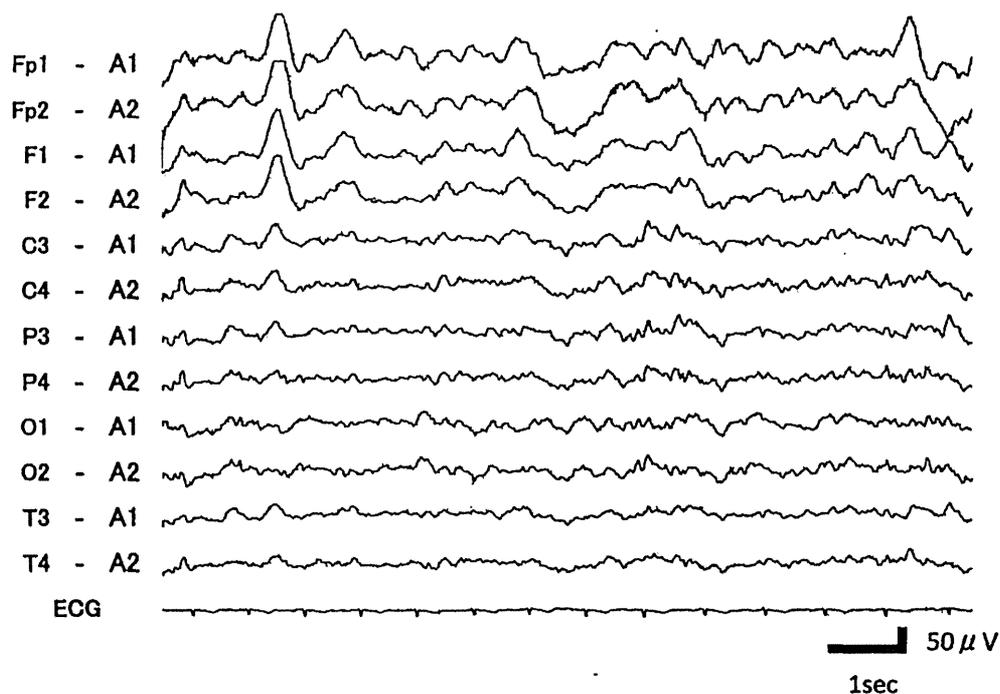


図1 脳波(第12病日;当科入院時)
両側前頭極部から前頭部を中心に高振幅徐波が散在した。

既往歴：周産期歴特記事項なし。2歳,単純型熱性けいれん1回。普通学級に在籍するも,以前からFIQ60程度の知的障害および自閉傾向を指摘されていた。

現病歴：先行感染・ワクチン接種なし。入院11日前(第0病日)に突然大声をあげて倒れ,A病院に救急搬送されたがすぐに意識を回復した。その後突然暴れたり,自分の外性器を触るなど不穏な行動を繰り返し,不眠も訴えるようになった。第4病日にB病院でてんかん疑いとしてvalproate sodium(VPA)を投与されたが改善しなかった。第11病日にC病院を受診したが,支離滅裂な言動から統合失調症が疑われ,当院こころの診療科に転院した。その後意識レベルの低下を認め,神経疾患を疑われて当科紹介となった。

現症：体温37.6℃,呼吸循環動態は異常なく,意識レベルはGlasgow Coma Scale(GCS)E3~4,V2~4,M4と変動した。一点を凝視し,「青木が原の樹海」「ねぶた」といった支離滅裂な単語を繰り返した。天井を指し「男の人が立っている」と叫ぶ幻視症状や,口をもぐもぐさせる自動

症様運動を認めた。胸腹部聴診異常なし。項部硬直なし。深部腱反射正常,筋緊張正常,瞳孔径両側3mm,対光反射正常,その他脳神経学的異常所見は認めなかった。

血算,生化学異常なし。髄液検査では細胞数43/3μL(単核球優位)と軽度の上昇を認めたが,蛋白29mg/dL,糖63mg/dLと正常であった。髄液中単純ヘルペスウイルス(HSV)DNA-PCR陰性。髄液ウイルス分離陰性。脳波では両側前頭極部から前頭部に高振幅徐波が散在した(図1)。頭部MRIでは異常所見を認めず,第23病日に行った^{99m}Tc-ECD脳血流SPECT(図2)では左内側側頭部に軽度血流の増加を認めた。血液検査で抗核抗体や抗DNA抗体の上昇および腫瘍マーカーの上昇は認めなかった。胸腹部造影CT(第30病日)およびGaシンチ撮影(第33病日)において腫瘍病変を認めなかった。

入院後経過(図3)：臨床経過および髄液細胞数の増加所見から急性辺縁系脳炎を疑い,methylprednisolone(mPSL)によるステロイドパルス療法(mPSL1g×3日間×3クール),γグロ

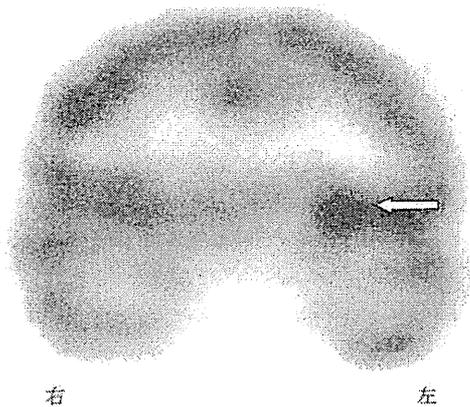


図2 ^{99m}Tc-ECD 脳血流 SPECT (Patlak 法) (第23病日)
冠状断、左内側側頭部に血流増加を認める (矢印)。

プリン大量療法 (IVIg, 2 g/kg), prednisolone (PSL) 内服によるステロイド後療法を行った。また、髄液中 HSV DNA-PCR が陰性と判明するまで aciclovir (ACV) を併用した。第17病日までは不穏状態であったが、その後発語や自発運動が乏しくなり、開眼していても呼びかけに応じない無反応状態となった。また、カタレプシーや一過性の徐脈、無呼吸発作を認めた。

脳炎に伴うけいれん発作を懸念し、入院直後から phenobarbital (PB) の投与を開始した。入院時よりけいれん発作は観察されなかったが、脳波検査を連日～2日間隔で実施したところ、第24～33病日にかけて subclinical seizure が確認された。発作時脳波は医師がベッドサイドで直接確認された場合と、ビデオ画像と脳波記録との照合

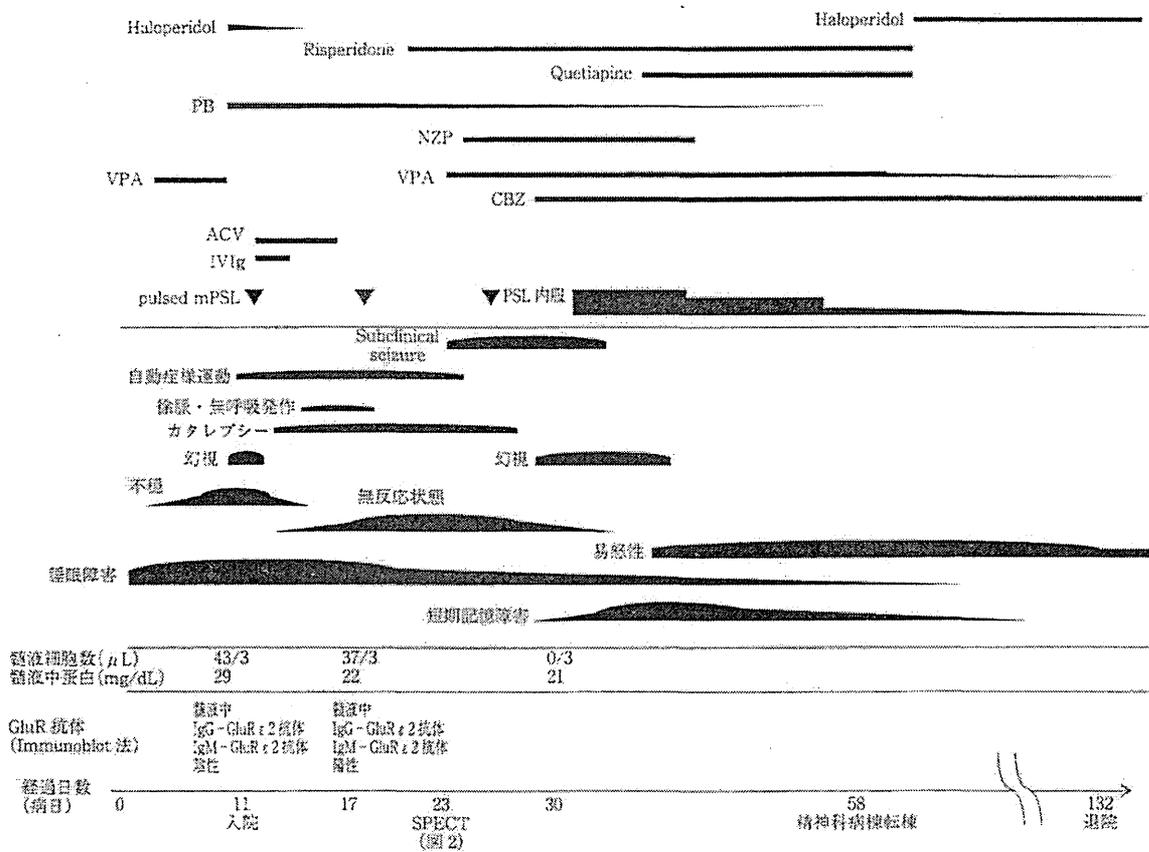
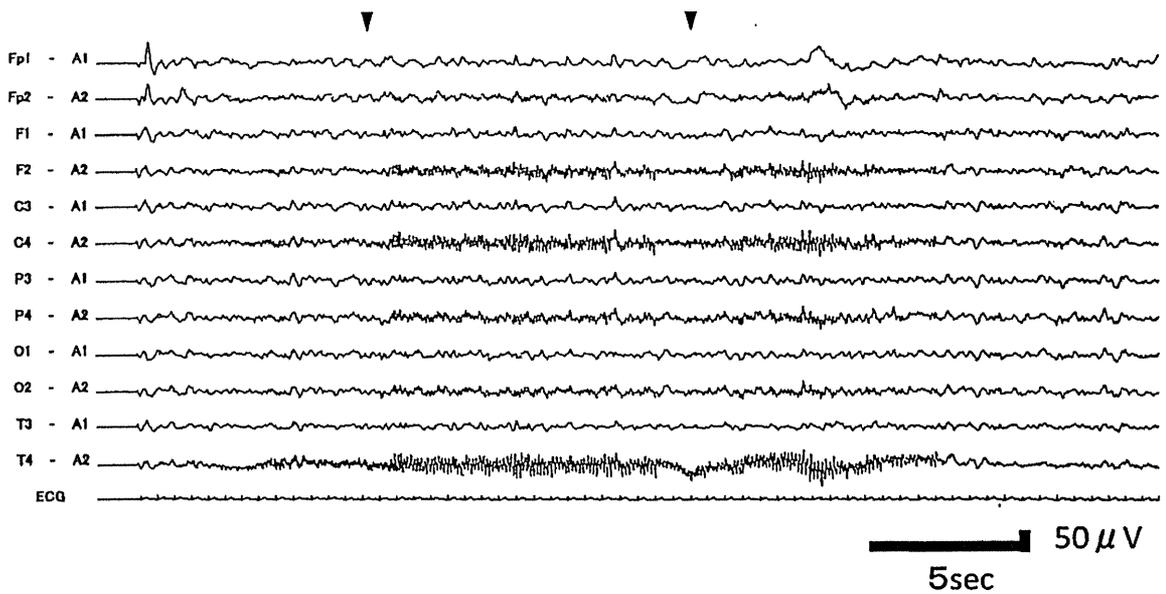
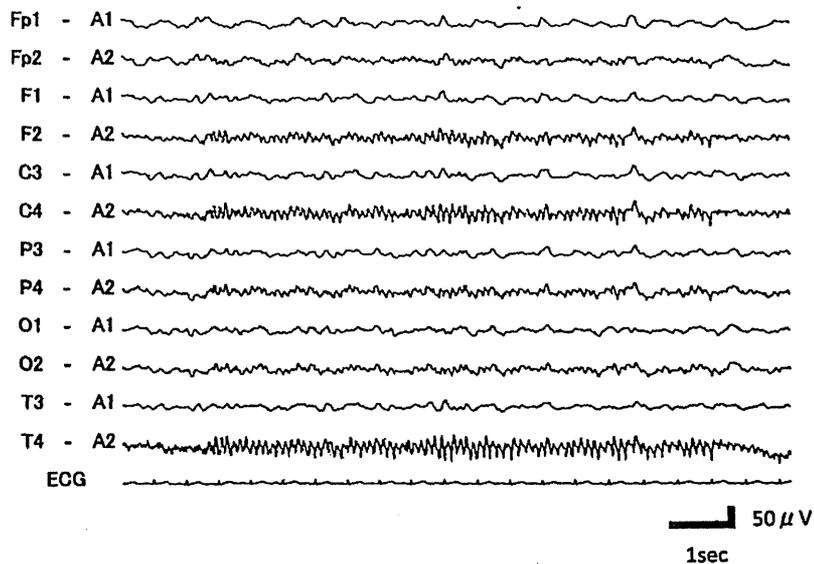


図3 臨床経過

IVIg: Intravenous immunoglobulin, mPSL: methylprednisolone, PSL: prednisolone, ACV: aciclovir, VPA: valproate sodium, PB: phenobarbital, NZP: nitrazepam, CBZ: carbamazepine, GluR: グルタミン酸受容体



① 圧縮脳波



② ①の矢印間の拡大脳波

図4 脳波(第24病日)
右中心側頭部に8~9Hzの律動波(subclinical seizure)を認める。

により事後確認された場合とがあった。発作時脳波の所見は左中心部の9~10Hzの律動波や右中心側頭部の8~9Hzの律動波(図4)で、最長4分持続し、持続1分以内の律動波が群発することもあった。律動波に一致する意識レベルの変化や体動は認めなかった。また、口部自動症様運動に一致した脳波変化も認めなかった。背景波では開閉眼にかかわらず後頭部のα波を認めず、入

院時に認めた前頭部の高振幅徐波が散在していた。また spindle や hump は確認されなかった。subclinical seizure に対して、nitrazepam (NZZ) や VPA の追加投与を行うも効果がなかったが、carbamazepine (CBZ) (1,000mg/日) の追加により第36病日以降は subclinical seizure が確認されなくなり、睡眠脳波でも hump や spindle が出現するようになった。この頃より意識レベルおよ

び運動機能の改善を認め、第40病日に経口摂取を始め、第47病日には自立歩行が可能となった。短期記憶障害や病院スタッフを蹴ったりするなどの暴力的言動を主体とするようになったため、第58病日にこころの診療科閉鎖病棟に転棟した。haloperidolなどの抗精神病薬投与と、遂行機能障害・記憶障害といった高次脳機能障害に対するリハビリを行い、第132病日に自宅へ退院した。退院時のADLはBarthel indexで85点/100点であり、WISC IIIによるFIQは48 (VIQ47, PIQ60)と発症前より重い知的障害を残した。また、突然激昂して暴力をふるうような性格変化を認めた。退院直前に施行した脳波検査では、入院時と同様に両側前頭極部から前頭部に高振幅徐波を認めたが、てんかん性突発波やsubclinical seizureは検出されなかった。後日、第17病日の髄液中抗GluR ϵ 2抗体が陽性 (Immunoblot法)と判明した。発症から約1年後に近医精神科外来に転医した。

考 察

NHALEは、辺縁系障害を示唆する症状 (統合失調症様症状・記憶障害・せん妄・性欲亢進) やけいれん発作、不随意運動、無呼吸、持続覚醒などの自律神経症状を呈し、HSVなどの直接感染や腫瘍、膠原病の合併を否定された脳炎症候群である¹⁾²⁾。NHALEと同様の症状を呈する疾患として、Dalmauらが報告した抗NMDA受容体抗体脳炎がある⁷⁾が、現在では本質的にほぼ同一疾患である可能性が推測されている⁸⁾。

けいれん発作の頻度は小児で50.0%、成人で73.8%という報告¹⁾があるが、脳波検査では全般的もしくは前頭側頭部の徐波といった非特異的な変化が77%~88%を占め、てんかん性の脳波異常は23%~28%程度の報告にとどまる³⁾⁵⁾。

入院当時、当院には24時間持続脳波モニタリングを行う設備がなく、本症例はベッドサイドでの断続的な脳波検査のなかで偶然subclinical seizureをとらえることができた。NHALEにおけるsubclinical seizureの報告は多くない^{4)~6)}が、側頭前部の3~4 Hzの律動波によるsubclinical

seizureを認めた報告⁹⁾や、腫瘍を合併した抗NMDA受容体抗体脳炎において全般性鋭徐波や全般性徐波活動によるsubclinical seizureの重積例¹⁰⁾¹¹⁾がある。

subclinical seizureの報告例はいずれも抗けいれん薬に抵抗性で、多剤が併用されていた。本症例ではCBZ併用後にsubclinical seizureが消失したが、自然経過による脳波活動の改善であった可能性も否定できない。NHALEではステロイドパルス療法やIVIg療法などの免疫学的治療の有効性が指摘されている¹⁾が、けいれん発作やsubclinical seizureに効果的な治療法は未だ確立されておらず、さらなる症例の蓄積および検討が必要である。

一方、口周囲の自動症様運動はしばしば観察される^{3)~5)8)}が、このような異常運動は脳波変化を伴わないことが報告されている⁴⁾⁵⁾。本症例でも自動症様運動出現時に一致した脳波変化は認めなかった。このような異常運動に対し、脳波上の変化を確認せずにけいれん発作と見誤って不適切に抗てんかん薬を増量することは、薬剤の過剰投与や医原性の意識レベル低下を引き起こしかねない⁵⁾⁶⁾。逆に異常運動などが観察されない状態であっても、脳波を確認していない場合には、subclinical seizureの出現に気づかずに適切な治療が行われない可能性が懸念される。

NHALEでは多彩な臨床症状を呈するが、subclinical seizureの発見や異常運動の鑑別には慎重な脳波モニタリングが有用であり、ひとつひとつの症状に対して適切な評価および治療を行うことが重要である。

本症例報告は匿名記載などの配慮の上、患者保護者にも掲載承諾を得ております。

文 献

- 1) 高橋幸利：厚生労働科学研究費補助金 障害者対策総合研究事業「急性脳炎・脳症のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明・早期診断・治療法確立に関する臨床研究」平成20~22年度総合研究報告書, 2011
- 2) 高橋幸利, 伊藤智城, 白井大介他：自己免疫がかかる脳炎・脳症. 小児科 51: 1737~1748,

- 2010
- 3) Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG et al : Anti-NMDA-receptor encephalitis : case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 7 : 1091~1098, 2008
 - 4) Iizuka T, Sakai F, Ide T et al : Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan : Long-term outcome without tumor removal. *Neurology* 70 : 504~511, 2008
 - 5) Florance NR, Davis RL, Lam C et al : Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol* 66 : 11~18, 2009
 - 6) 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, 2011
 - 7) Dalmau J, Tüzün E, Wu H et al : Paraneoplastic Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 61 : 25~36, 2007
 - 8) 飯塚高浩 : 抗 NMDA 受容体抗体脳炎の臨床と病態. *臨床神経* 49 : 774~778, 2009
 - 9) 大沼 歩, 及川崇紀, 黒田 宙他 : 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 9 例の脳波所見. *臨床脳波* 49 : 338~344, 2007
 - 10) Johnson N, Henry C, Fessler AJ et al : Anti-NMDA receptor encephalitis causing prolonged nonconvulsive status epilepticus. *Neurology* 75 : 1480~1482, 2010
 - 11) Kirkpatrick MP, Clarke CD, Sonmez Turk HH et al : Rhythmic delta activity represents a form of nonconvulsive status epilepticus in anti-NMDA receptor antibody encephalitis. *Epilepsy and Behavior* 20 : 392~394, 2011

A case of non-herpetic acute limbic encephalitis (NHALE) with subclinical seizures

Chihiro Mano¹⁾, Keiko Hirano¹⁾, Yoshinori Okumura¹⁾,
Seiji Watanabe¹⁾, Hideo Aiba¹⁾ and Yukitoshi Takahashi²⁾

¹⁾ Department of Pediatric Neurology Shizuoka Children's Hospital

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

We encountered a case of non-herpetic acute limbic encephalitis (NHALE) with concomitant psychological symptoms and subclinical seizures. The patient was a 14-year-old boy who presented with psychological symptoms, followed by clouding of consciousness and autonomic symptoms. He was subsequently diagnosed with NHALE on the basis of typical symptoms. He did not present any convulsions, but showed subclinical seizures during electroencephalographic (EEG) monitoring in the acute stage of the disease. Few reports have documented subclinical seizures in patients with NHALE, and abnormal movements-sometimes mistaken for convulsions and not correlating with EEG findings-are often observed. EEG monitoring is very useful for detecting subclinical seizures and in the differential diagnosis of abnormal movements observed in NHALE. Therefore, various clinical symptoms should be carefully evaluated to make an accurate diagnosis.



日本小児神経学会推薦総説

神経疾患と NMDA 型グルタミン酸受容体抗体

国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター¹⁾、岐阜大学医学部小児病態学²⁾、静岡県立大学薬学部³⁾

高橋 幸利^{1)~3)} 森 達夫¹⁾ 大星 大観¹⁾ 東本 和紀¹⁾
渡辺 陽和¹⁾ 吉富 晋作¹⁾ 山口 解冬¹⁾

要 旨

神経筋疾患には、免疫が1次的に関与して発病する疾患(1次性免疫介在疾患)と、発病後に2次的に免疫が関与して病態を修飾する疾患(2次性免疫介在疾患)があると考えられる。

1次性免疫介在疾患の一つである非ヘルペス性急性辺縁系脳炎(non-herpetic acute limbic encephalitis, NHALE)では、感染によるリンパ球の活性化→リンパ球におけるNMDA型グルタミン酸受容体(N-methyl-D-aspartate-type glutamate receptor, NMDA型GluR)発現増加→感染収束後のリンパ球アポトーシス→NMDA型GluR断片化→NMDA型GluR抗体産生がおこっているという仮説を、我々は立てている。NHALE発病数年前(前駆期)からこのプロセスでNMDA型GluR抗体産生が徐々に始まり、一部の症例では軽度の中樞神経症状が観察され、その後先行症状期を経てNHALEが発病すると、我々は考えている。成人NHALEでは、先行症状期に無菌性髄膜炎を経て発病するパターンが多いと思われ、「発熱+頭痛」遷延例では、積極的な髄液検査でNHALE早期診断が可能となる。先行症状期には、リンパ球・血小板の減少、IgA高値、CRPの比較的低値が見られ、早期診断に寄与できる可能性がある。

神経感染症の単純ヘルペス脳炎、脳腫瘍の一部などでは、2次性免疫介在疾患としてNMDA型GluR抗体産生が起こることが明らかになっている。

NMDA型GluR抗体の検出法には定量可能なELISA、特異度が優れるとされるcell-based assayなどがある。cell-based assayは様々な改良が加えられてきたが、NMDA型GluRを発現させた細胞を、固定するより生きたまま検体と反応させ、共焦点顕微鏡で調べる方法が高感度で特異度が高いと考えている。

キーワード：NMDA-type Glutamate receptor, GluN2B, GluRN1,
non-herpetic acute limbic encephalitis, Ovarian teratoma

免疫介在性神経疾患

神経筋疾患には種々の原因・病態があるが、免疫の介在という観点からは免疫が1次的に関与して発病する疾患(1次性免疫介在疾患)と、発病後に2次的に免疫が関与して病態を修飾している疾患(2次性免疫介在疾患)があると、我々は考えている。ここでは、日本神経学会の成人の疾患群分類を改変して12の疾患群に分けて考えてみたい(表1)。

急性散在性脳脊髄炎(acute disseminated encephalomyelitis; ADEM)、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎(non-herpetic acute limbic encephalitis, NHALE)¹⁾、多発性硬化症、視神経脊髄炎などが、1次性免疫介在疾患としてよく知られていて、最近では、神経細胞表面抗原に対する抗体が原因とされる1次性免疫介在神経疾患が注目されている¹⁾(表2)。免疫介在性神経疾患群以外の疾患群においても、発作性神経疾患(てんかん、頭痛)のRasmussen症候群^{2)~4)}、脳炎後てんかん⁵⁾の一部などで、発病に免疫が関与している(1次性免疫介在疾患)ことが分かってきている。

一方、神経感染症疾患群のウイルス直接浸潤による脳炎や、神経変性症群の遺伝子変異が原因で発病する

連絡先住所：〒420-8688 静岡市葵区漆山 886
国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター
ター副院長・小児科 高橋 幸利

表1 神経・筋疾患における免疫の関与

疾患群	1 次性免疫介在疾患	2 次性免疫介在疾患
脳血管障害	抗リン脂質抗体症候群など	後遺症形成過程に関与?
神経系腫瘍	該当なし	Glioblastoma における NMDA 型 GluR 抗体, 他
神経外傷, スポーツ神経学	該当なし	後遺症形成過程に関与?
認知症, 高次脳機能障害	HPV ワクチン後 脳機能障害などに関与?	アルツハイマー病などの 進行過程に関与?
発作性神経疾患 (てんかん, 頭痛)	Rasmussen 症候群, 脳炎後てんかんなど	内側側頭葉てんかんなどの 進行過程に関与
神経変性疾患	該当なし	脊髄小脳変性症の一部などの 進行過程に関与?
神経感染症	該当なし	プリオン病, 単純ヘルペス脳炎などの 進行過程に関与?
非特異的炎症性神経疾患	NPSLE, ベーチェット病など	
免疫介在性神経疾患	ADEM, 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎, 多発性硬化症, 視神経脊髄炎など	
末梢神経疾患, 筋疾患	重症筋無力症, Isaacs 症候群, 封入体筋炎など	
先天性代謝異常	該当なし	ミトコンドリア脳筋症などの 進行過程に関与?
脳形成障害	該当なし	PCDH19 異常症などで関与?

疾患群分類は神経学会の提言を改変した。

表2 神経細胞表面抗原に対する抗体と神経症状

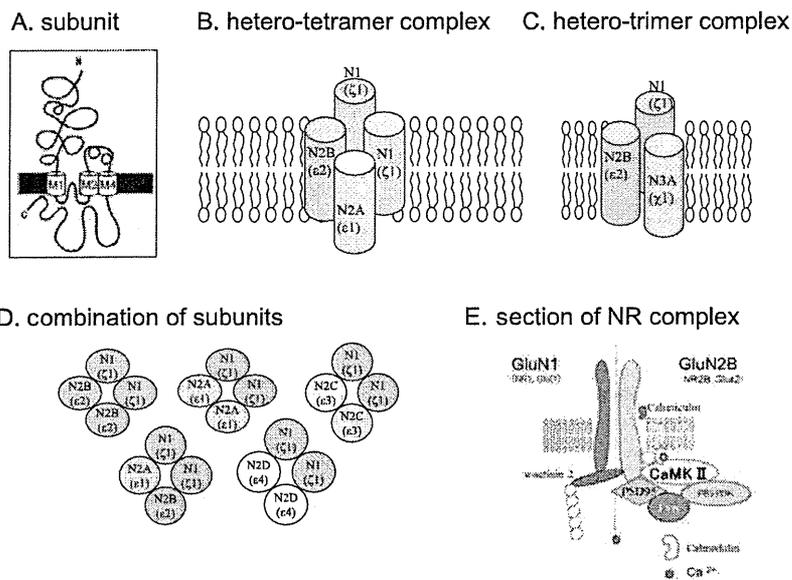
	NMDAR 抗体	LGII 抗体	Caspr2 抗体	GABA _B R 抗体	AMPA 抗体	GAD 抗体	GlyR 抗体	NAE 抗体
好発年齢 (歳)	6-39 (Mean 26.5)	30-80 (Median 60)	46-77 (Median 60)	24-75 (Median 62)	38-87 (Median 60)	若い 成人女性 女性		28-85 (平均 58)
性	小児: 男>女 成人: 男<女	65% 男	85% 男	男=女	90% 女性			81% 女性
臨床症状	急性に, 言動異常, 記憶障害, 他	亜急性, 急性に, 記憶障害, てんかん発作	Morvan 症候群	記憶障害, てんかん発作	記憶障害	てんかん, 軽度 認知障害.	筋強剛, ミオクローヌス, 驚愕反応.	急性脳症> 精神病型> 小脳失調型
検査	50% MRI 病変	84% MRI 病変, 60% 低 Na 血症	40% MRI 病変	66% MRI 病変	90% MRI 病変	抗 GAD 抗体 >1000U/ml		100% TPO 抗体, MRI 正常
腫瘍合併	卵巣奇形腫	まれ	胸腺腫など	60% 肺小細胞がん	70% 肺がんなど	まれ	報告なし	
抗体 予後	IgG1 主体 比較的良好, 再発あり	IgG4>IgG1 単相性	IgG4>IgG1 腫瘍に依る	IgG1 主体 不良	? 再発	IgG1 主体 慢性経過	IgG1 主体 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 77: 179-189, 2011. Vincent A et al, Lancet Neurol 10: 759-72, 2011. 米田誠, Bio Clinica 24: 1199-1205, 2009.

NMDAR, NMDA 型 Glutamate receptor; LGII, leucine-rich glioma-inactivated 1; Caspr 2, 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.

疾患, 神経系腫瘍群の glioblastoma でも, 発病後に 2 次的に免疫が関与して病態を修飾している (2 次性免疫介在疾患) ことが報告されている. 単純ヘルペスウイルス (HSV) 脳炎⁹⁾では回復期に NMDA 型グルタミン

酸受容体 (N-methyl-D-aspartate-type glutamate receptor) に対する抗体 (NMDA 型 GluR 抗体) が検出される症例が報告され, 感染症が免疫介在性病態につながるということが知られるようになった. Creutzfeldt-



Molecular & Cellular Neurosci 48 (2001) 308-320.

図1 NMDA型グルタミン酸受容体の構造

A : NMDA型グルタミン酸受容体のサブユニットの構造は、細胞外にあるN末から4つの膜貫通部位 (M) を経て、細胞内側にC末が存在する共通構造をとっている。

B, C : NMDA型グルタミン酸受容体 (NR) は、必須サブユニットである GluN1 (GluR ζ 1) (NR1) と、GluN2A-D (GluR ϵ 1-4) (NR2A-2D) あるいは GluR χ 1-2 (NR3A-B) といった可変サブユニットが4つ、まれには3つ会合した4量体、3量体構造をとっている。Molecular & Cellular Neurosci 48 : 308-320, 2001. より引用。

D : 4量体構造には、必須サブユニットと可変サブユニットの種々の会合パターンがあるとされている。

E : NRの4量体、3量体構造からなる複合構造を断面で示す。各サブユニットのC末側にはシグナル伝達系の分子などが会合している。

参考文献 : Inactivation of NR1 by Ca-CaM : Cell, 84 : 745-755, 1996, Neuron, 21 : 443-453, 1998. Interaction with NMDA-R locks CaMK II : Nature 411 : 801, 2001. Ca influx by anti-calreticulin antibodies : Neuroscience Research 36 : 285-290, 2000.

Jakob disease⁷⁾, MELAS⁸⁾ などでも NMDA 型 GluR 抗体が見いだされる症例があり、NMDA 型 GluR 抗体を含む免疫因子の役割の検討が幅広い疾患で必要である。

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%) > ADEM (11%) > NMDA 型 GluR 抗体陽性脳炎 (4%) > 水痘帯状疱疹ウイルス脳炎 (4%) > 抗 voltage-gated K⁺ channel (VGKC) 抗体脳炎 (3%) の順で⁹⁾、自己抗体の関係する脳炎では NMDA 型 GluR 抗体によるものが多いと推定される。本稿では、研究が進んでいる NMDA 型 GluR 抗体が関与する非ヘルペス性急性辺縁系脳炎¹⁰⁾、抗 NMDAR 脳炎¹¹⁾ について解説し、解決すべき問題点を考えてみたい。

グルタミン酸受容体 (GluR)

GluR は神経伝達物質であるグルタミン酸の受容体で、イオンチャネル型と代謝型が存在する。イオンチャネル型 GluR は薬理的に NMDA 型、non NMDA 型

と orphan に分類され、non NMDA 型は α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) 型とカイニン酸型に分類される。イオンチャネル型 GluR には多数のサブユニットがあり、分子多様性が存在する。各サブユニットは N 末が細胞外にあり、4つの膜貫通部分を経て C 末は細胞内にある共通構造である (図 1-A)。命名法が複雑で、マウスの遺伝子解析からの命名 (GluR ϵ 1 など) とラットの遺伝子解析からの命名 (NR2A など)、2009 年に改訂された International Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR) の命名法 (GluN2A など) があるが、ヒト、マウス、ラットの遺伝子配列にはかなり相同性がある。NMDA 型 GluR は、必須となる GluN1 (ζ 1, NR1) と、GluN2A-D (ϵ 1-4, NR2A-2D) あるいは GluN3A-B (χ 1-2, NR3A-3B) といったサブユニットが4つまたは3つ会合した4量体または3量体構造 (複合体) をとり (図 1-B, C)、種々のサブユニット会合パターンがあるとされている (図 1-D)。NMDA 型 GluR はイオンチャ

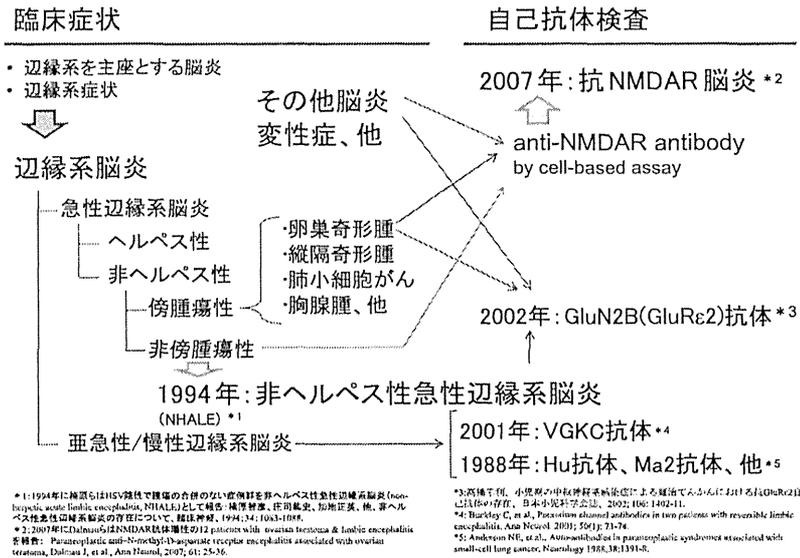


図2 抗NMDAR脳炎/非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の概念

ネルとしての機能のみならず、各サブユニットの細胞内のC末ドメインには種々の細胞内情報伝達分子が会合し、細胞内情報伝達にも関与する(図1-E)。GluRの生理的機能は多岐に渡り、さらに中枢神経系疾患の病態にもGluRは深く関与している¹²⁾。

辺縁系脳炎、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎と抗NMDAR脳炎の歴史

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、辺縁系症状と呼ばれる特徴的な症状が診断のポイントとなる¹⁰⁾¹²⁾(図2)。当初は、傍腫瘍性の亜急性の経過をとる辺縁系脳炎(Paraneoplastic limbic encephalitis, PLE)の報告が主体で、PLEは急性・亜急性に進行する記憶力障害、認知機能障害、精神症状、痙攣などを特徴とし、肺癌(50%)、睾丸癌(20%)、乳癌(8%)などが多い¹³⁾。成人領域の非傍腫瘍性急性辺縁系脳炎の内、原因ウイルスの判明している脳炎ではHSV脳炎が最も多く、ヘルペス脳炎かどうか治療戦略上重要であるが、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(NHLE)として報告した¹⁴⁾。

2001年に電位依存性カリウムチャンネル(voltage-gated potassium channel)に対する抗体(VGKC抗体)¹⁵⁾が、傍腫瘍性のみならず非傍腫瘍性急性辺縁系脳炎でも検出され、細胞表面タンパクを抗原とする自己抗体の研究が始まった。我々は、NMDA型GluRのサブユニットのひとつであるGluN2B(GluR2, NR2B)全長蛋白を抗原とする抗体の、イムノプロット法による検出法を確立し、Rasmussen症候群において報告した¹⁶⁾¹⁷⁾。

2001年に急性脳炎症状を呈する症例でもGluN2B抗体の検討を開始し、腫瘍を合併しない症例の中にGluN2B抗体が存在する症例を見出し、日本小児科学会分野別シンポジウムで報告した¹⁸⁾。その際の髄液GluN2B抗体陽性例は、IgA欠損症を有する症例で言動の異常から始まったNHLEの症例を含んでいた。2006年我々は、精神症状などで始まる辺縁系脳炎などの限局性脳炎では発病初期から回復期にIgM型GluN2B抗体が陽性になるのに対し、強い意識障害で始まる広汎性脳炎では慢性期にIgM型GluN2B抗体が陽性になることを報告、脳炎後に2次的にGluN2B抗体ができることを明らかにし、後遺症との関連を推測した¹⁹⁾。

2007年、卵巣奇形腫を伴う急性辺縁系脳炎(NHLE-OT)においてcell-based assayによるNMDA型GluR複合体(GluN1+GluN2AまたはGluN2B)の細胞表面立体構造を抗原とする自己抗体(NMDAR抗体)が報告され¹¹⁾、NMDA型GluR抗体と急性脳炎との関係が大きく注目されることとなった。

定義的には、cell-based assayによるNMDAR抗体陽性急性脳炎を抗NMDAR脳炎と呼び、HSVなどのウイルス感染が否定でき、辺縁系症状で始まる急性脳炎をNHLEと呼ぶが、基本的には抗NMDAR脳炎は抗体からの命名、NHLEは発病症状からの命名で、両者の重なりは大きい(図2)。NHLEで見られるNMDA型GluR抗体以外の抗体としてはVGKC抗体やNAE抗体が知られている¹⁾。

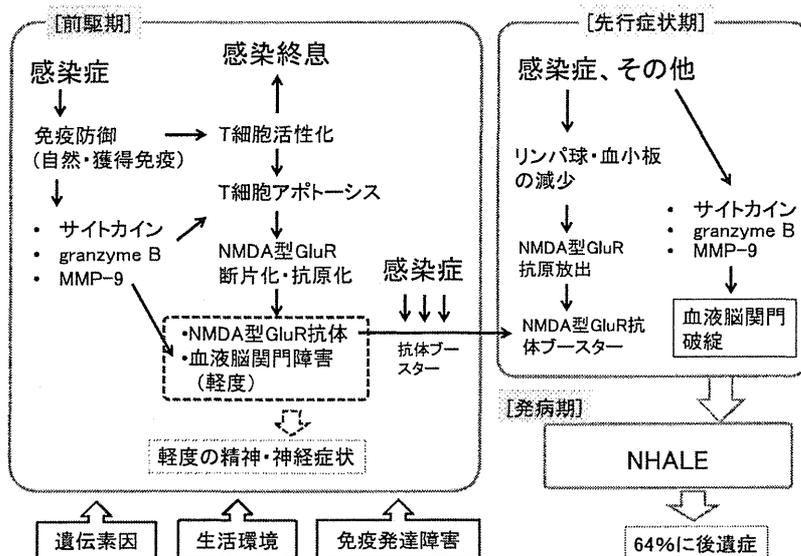


図3 NMDA型GluR抗体陽性非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の病態仮説

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHAE) の病態仮説

NHAE 100例の既往歴を調査すると、脳炎発病の数年前(前駆期と呼ぶ)から、うつ症状(6例)、薬物等依存(5例)、発達障害(5例)等が見いだされ、前駆期からすでに18例で何らかの中樞神経症状が始まっている可能性が示唆され、NHAEでは前駆期からNMDA型GluR抗体が存在し、軽度の一過性中樞神経系症状を発現している可能性を考えた(図3)。視神経脊髄炎(Neuromyelitis optica, NMO)では発症の10年前からAquaporin 4(AQP4)抗体が認められた症例が東北大学より報告されており、抗体が血清中に存在する前駆期がかなり長く存在することが分かっている²⁰⁾。

これまでの研究で、NMDA型GluR抗体のエピトープはGluRの細胞外ドメインから細胞内ドメインまで幅広いことが分かり、NMDA型GluR抗体は感染交差免疫ではなくNMDA型GluR自身が抗原となって産生されていると推測している。末梢血T細胞、血小板などにNMDA型GluRが発現し、PHA刺激で発現増加することが知られており²¹⁾、感染によるリンパ球の活性化→リンパ球におけるNMDA型GluR発現増加→感染収束後のリンパ球アポトーシス→NMDA型GluR断片化→NMDA型GluR抗体産生がおこっているという仮説を、我々は立てている(図3)。脳炎発病数年前の前駆期からこのプロセスが徐々に始まり、一部の症例では軽度の中樞神経症状が観察され、その後先行症状期を経てNHAEが発病するという病態仮

説のもとに、我々は研究を行っている。

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHAE) の先行症状期研究

NHAEでは、60%の症例に記憶障害等の後遺症が残り、日常生活への支障が大きい。我々は、NHAEの前駆期—先行症状期の研究から、発病予防・早期診断治療の確立、後遺症軽減を目指しているが、先行症状期の臨床症状・検査所見の検討結果を紹介する。

A. 先行症状期の臨床症状

精神症状、記憶障害、見当識障害、感情障害などの辺縁系症状で脳炎を発病し、HSV感染が否定できた非傍腫瘍性NHAEのうちで、髄液NMDA型GluR抗体(GluN2B-NT2抗体)陽性の207例を対象として、先行症状期の臨床症状を検討した(図4)。207例(男87, 女120例)の発病年齢は2~83歳に分布、10~30歳代は女性が60%以上を占めた。先行症状は22%では認めず、44%では局所感染を示唆する単症状のない先行症状(発熱、頭痛など)を認め、34%は局所感染を示唆する単症状のある先行症状(下痢、上気道炎など)を示した(図5)。よって多くの症例が、先行症状がないか、単症状を欠く不明熱として先行症状期を経過していると推測された。先行症状期に髄液検査した18例中18例で無菌性髄膜炎の診断がなされていたことから、多くの症例が無菌性髄膜炎を先行症状期に呈し、脳炎になっていく可能性があると考えている。小児では、CNS以外の局所感染症が先行し、血液脳関門破綻を促進し、NMDA型GluR抗体がCNSへ侵入し急速に発病するパターンが、成人では、局所感染症の潜行なく

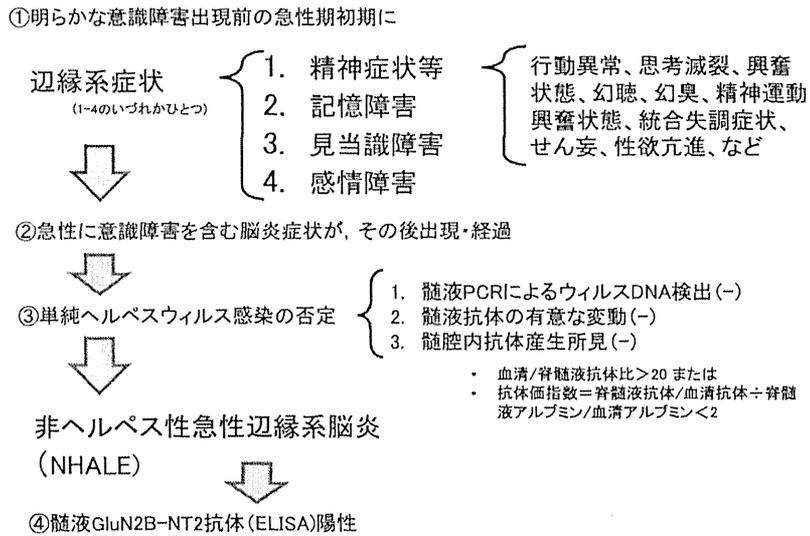


図4 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の診断フローチャート

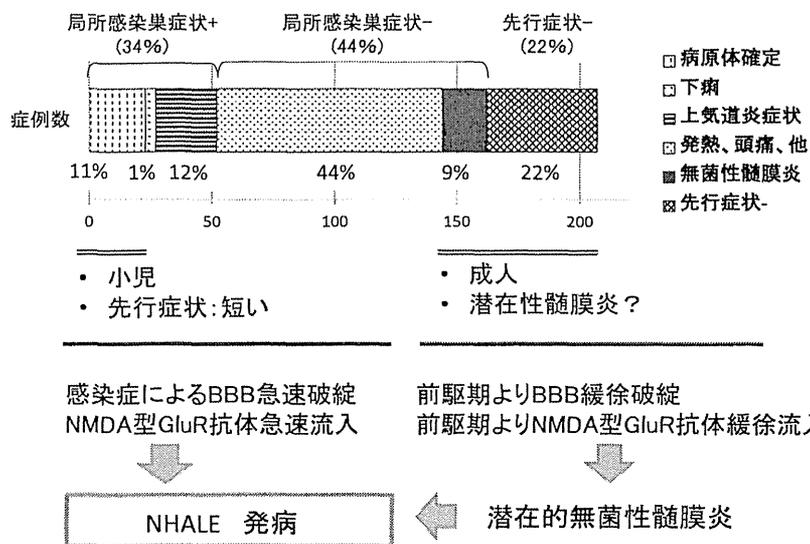


図5 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の先行症状

前駆期から緩徐に抗体が CNS へ流入し、無菌性髄膜炎を経て発病するパターンが多いと思われる。成人の「発熱+頭痛」遷延例では、積極的な髄液検査で早期診断が可能となり、脳炎への進展が抑制できる可能性があると考えている。

B. 先行症状期の臨床検査値

髄液 NMDA 型 GluR 抗体 (GluN2B-NT2 抗体) 陽性 NHALE42 例の先行症状期の臨床検査値を、性年齢を合わせた感染症対照 (Epilepsy-infected) 42 例、対照 (Controls) 42 例と比較検討した。

NHALE の RBC 数は、感染症対照 ($p < 0.03$)、対照 ($p < 0.05$) に比べて有意に高値であったが、脳炎発症ま

での日数とは明らかな関係は認めなかった。リンパ球数は感染症対照 ($p < 0.01$)、対照 ($p < 0.01$) に比べて有意に低値で、脳炎発症日に向けて低下する傾向を認めた (図 6)。血小板数は感染対照 ($p < 0.05$) や対照 ($p < 0.01$) より有意に低値であった (図 7)。アルブミン濃度は感染症対照と比べて有意差がなかったが、対照 ($p = 0.01$) より有意に低値で、発症日に向けて低下する傾向を認めた。CRP は、発症日に向けて増加する傾向を認め、対照 ($p < 0.02$) より有意に高値であったが、感染症対照 ($p < 0.01$) より有意に低かった。IgG ($p < 0.02$)、IgM ($p < 0.01$) は対照より有意に高値であったが、感染症対照とは有意差がなかった。IgA は感染

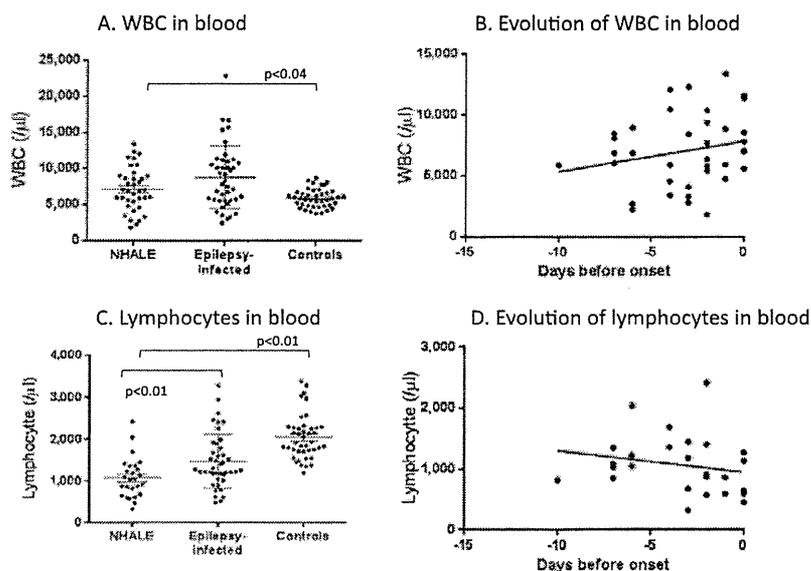


図6 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の先行症状期の血液白血球、リンパ球数
 髄液NMDA型GluR抗体(GluN2B-NT2抗体)陽性の非ヘルペス性急性辺縁系脳炎
 (NHALE) 42例, 性年齢を合わせたてんかん患者の感染症対照(Epilepsy-infected) 42例,
 健康対照(Controls) 42例を比較検討した。

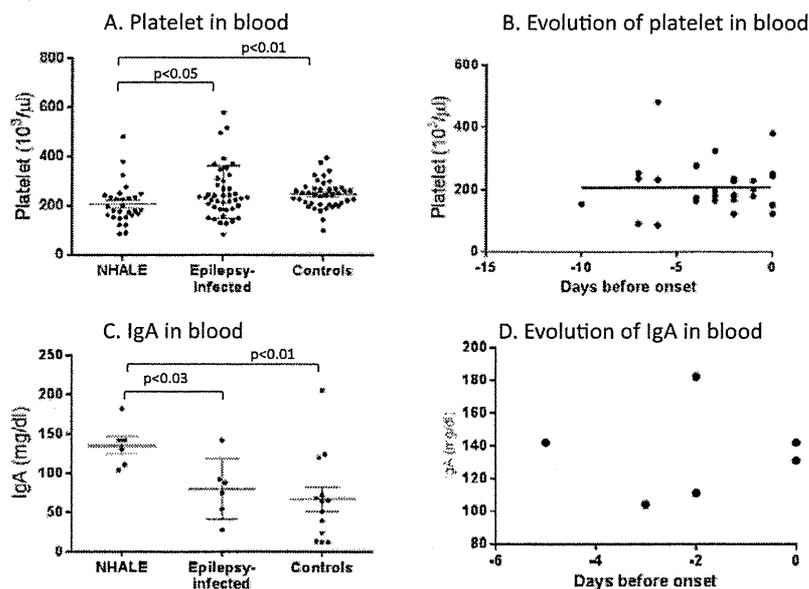


図7 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の先行症状期の血小板、IgA
 髄液NMDA型GluR抗体(GluN2B-NT2抗体)陽性の非ヘルペス性急性辺縁系脳炎
 (NHALE) 42例, 性年齢を合わせたてんかん患者の感染症対照(Epilepsy-infected) 42例,
 健康対照(Controls) 42例を比較検討した。

症対照 ($p < 0.03$) や対照 ($p < 0.01$) より有意に高値であつたが、発症日との明らかな関係は認めなかつた。

以上より、先行症状期はリンパ球、血小板の減少、IgA高値、CRPの比較的低値を特徴とし、早期診断に繋がる可能性がある。リンパ球、血小板から放出され

るNMDA型GluRが抗原となってNMDA型GluR抗体のブースターをもたらしている可能性が強く、今後の治療戦略に生かしたい(図3, 8)。

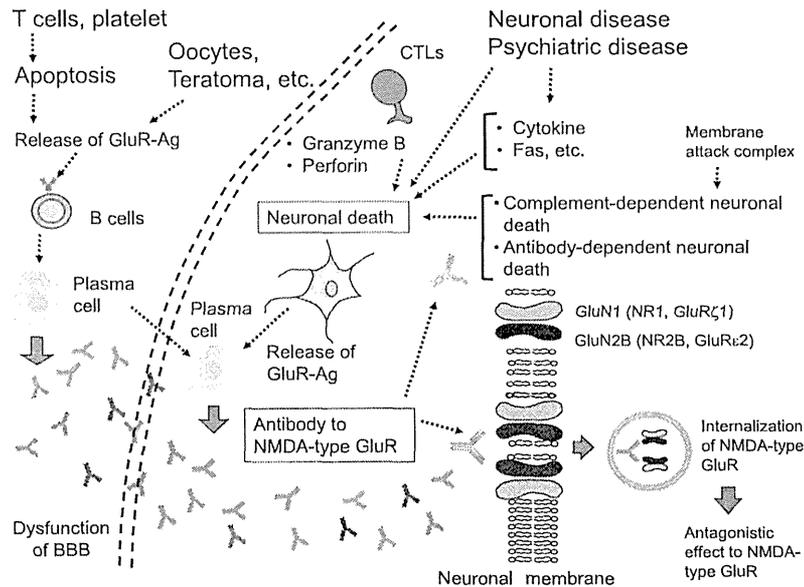


図8 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎のNMDA型GluR抗原と抗体産生、内在化血液中にできたN末エピトープを有するNMDA型GluR抗体は、血液脳関門の破綻などにより中枢神経系に至り、中枢神経系内で産生された抗体とともに、急性期脳炎症状に寄与するが、回復期・慢性期になると血液脳関門の回復により髄液中で低下する病態を考えている。

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎(NHAE)の臨床特徴

A. 発病頻度, 好発年齢

日本の成人のNHAE罹患率は47/100万人年で、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¹⁰⁾²²⁾。我々の100例の検討では、発病年齢26.5±18.7歳(平均±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。

B. 症状

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±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。小児の行動異常の具体例としては、“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ていたといったものがあった。初発神経症状から4.3±4.9日(平均±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、そしてさらに痙攣重積が31/76例(小児の10/34例)に2.7±6.3日間(平均±SD)出現した。

C. 画像診断

NHAEのMRI拡散強調画像(DWI)は両側あるいは片側の内側頭葉(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

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

D. 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±55.0mg/dl、IgG:4.3±5.2mg/dlと軽度上昇が見られ、IgG-index:2.1±3.3の上昇がみられた。

NMDA型GluR抗体(ELISA)は、GluN2B、GluN1両者に対する髄液抗体が有意に高値で、発病後に経過とともに低下していく。

E. 治療の進め方

まず辺縁系脳炎の病因として多いHSVを念頭にアシクロビルを開始し、HSV感染が否定できた時点で中止し、ステロイドパルス治療やIVIg治療や血漿交換といった免疫修飾治療を行う。卵巣奇形腫が合併する場合は、早期の核出術が病勢を好転させることがある。

F. 予後

急性期入院日数は、以前の調査では平均86.8±149.3日で長期の入院を余議なくされていたが、最近の調査では68.6日と短縮してきていて、診断・治療法が普及してきたためと思われる。1次性脳炎に比べて生命・ADL予後は良いが、成人での調査では日常生活活動(ADL)障害・精神症状・てんかん発作・知的障害・

運動障害が約 30% の症例に見られ、記憶の面での後遺症が 60% 程度と高頻度に残る。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。

NMDA 型 GluR 抗体の検出法

A. Immunoblot assay

2000 年、GluN2B 全長分子を NIH3T3 細胞中に遺伝子組み換えにて発現させ、細胞ホモジネートをポリアクリルアミド電気泳動 (PAGE) 後、ニトロセルロース膜に転写し検体と反応させ、2 次抗体を用いて抗体の有無を判定するイムノプロット法を、我々は確立した (図 9)¹⁰⁾。この抗体は日本では "GluRe2 抗体" と呼ばれてきたもので IgG 型、IgM 型を調べることができたが、NHALE-OT 症例の髄液での陽性率でも 30% 程度

A) Immunoblot assay (2000-

1. whole molecule of GluN2B

B) Cell-based assay (2007-

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

C) ELISA (2008-

4. GluN1-NT
5. GluN1-CT
6. GluN2B-NT2
7. GluN2B-CT

D) ELISA-subclass (2013-

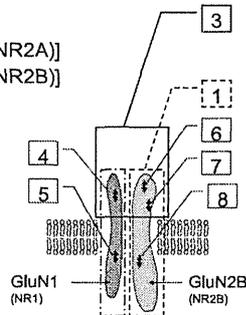


図 9 NMDA 型 GluR 抗体測定法とその抗原部位
現在可能な NMDA 型 GluR に対する抗体測定法とその抗原認識部位を示す。C) ELISA は、NMDA 型 GluR サブユニットの一部のドメインの合成ペプチドを抗原とした ELISA で検出する抗体。6 の GluN2B-NT2 抗体は、GluN2B 分子の細胞外 N 末のペプチドを抗原とする抗体である。

と低く、現在は測定していない。

B. ELISA

2008 年、我々は GluN2B の N 末細胞外ドメイン (GluN2B-NT2)、膜貫通部 M3-M4 間の細胞外ドメイン (GluN2B-M3-4)、C 末細胞内ドメイン (GluN2B-CT) のペプチドを合成し、ELISA により GluN2B 各ドメインに対する抗体を半定量測定する系を実用化し、抗体の量的変動から治療効果の判定を可能にした²³⁾²⁴⁾。

C. Cell-based assay

2007 年、Dalmau らは NMDA 型 GluR の GluN1 と GluN2A または GluN2B を発現するベクターを transient transfection した HEK 細胞の細胞外ドメイン立体構造を抗原とする、より生体に近い形での自己抗体測定法を開発した¹¹⁾。この cell-based assay により検出される抗体は 2 種以上のサブユニットを同時に認識するとされていたが¹¹⁾、2008 年になって Dalmau らは、多くが GluN1 の細胞外ドメイン (N 末 25-380) をエпитープとしていると報告している²⁵⁾。この抗体は日本では "NMDA 受容体抗体", "NMDAR 抗体", "Dalmau 抗体", "NMDA 型 GluR 複合体抗体" などと呼ばれてきた。

その後 cell-based assay は様々な改良が加えられてきたが、NMDA 型 GluR を発現させた細胞を、固定するより生きたまま検体と反応させ、共焦点顕微鏡で Alexa Fluor 633 抗ヒト IgG などを 2 次抗体として調べる方法が高感度で、特異度が高いようである (表 3)。また、Permanent expression の細胞の方が、Transient expression の細胞より安定した検出が可能である。

Biochip slide 法は商業ベースで可能 (http://www.cosmic-jpn.co.jp/products/research_detail.php?sid=96) となり、LGII 抗体など複数の抗体を調べられるが、固定細胞を用い通常の蛍光抗体のため感度が低いと考えている。我々が Euroimmune 社製の Autoimmune Encephalitis Mosaic1 のキットを用いて測定した経験

表 3 Cell-based assay の改良・変遷

方法	発表	Transfection	培養	2 次抗体	検体使用量
Dalmau 原法	Ann Neurol, 2007; 61: 25-36	・ Transient expression ・ Live HEK 293 cells	Ketamine 加培養	Alexa Fluor secondary antibodies	血清は 1/400 希釈 髄液は 1/10 希釈
田中恵子法	2008/10-	・ Transient expression ・ Fixed HEK 293 cells	Ketamine 加培養	FITC-抗ヒト IgG	血清: 1/40 ~ 100 希釈 髄液: 1/2 ~ 10 希釈
森 寿法	Neurosci Res, 2011 Nov; 71(3): 294-302.	・ Permanent expression ・ Live HEK 293 cells/ CHO cells	培養液のみ	Alexa Fluor 633 抗ヒト IgG	血清: 1/200 希釈 200μl 髄液: 1/10 希釈 200μl
静岡法	2013/4-	・ Permanent expression ・ Live HEK 293 cells	培養液のみ	Alexa Fluor 633 抗ヒト IgG	血清: 1/200 希釈 200μl 髄液: 1/10 希釈 200μl
Biochip slide 法	Autoimmune Encephalitis Mosaic 1	・ 海馬, 小脳, Fixed HEK293	培養なし	Fluorescein-labelled 抗ヒト IgG	血清: 1/10 希釈 30μl 髄液: 原液 30μl

表4 cell-based assay による NMDAR 抗体陽性疾患の報告

- ・ Epilepsy : P Niehusmann, et al, Arch Neurol. 2009 ; 66 (4) : 458-464.
- ・ Schizophrenia ; MS. Zandi, et al., J Neurol 2011 ; 258 : 686-688.
- ・ Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus : MR. Turner et al, Neurology 2011 ; 77 : 439-443.
- ・ CJD : K Fujita , et al, J Neurol 2012 ; 259 : 985-988.
- ・ MELAS : C Finke, et al., J Neurol 2012 ; 259 : 582-584.
- ・ HSV1 : Prüss et al., Ann Neurol 2012 ; 72 : 902-911.
- ・ Schizophrenia etc. ; K Tsutsui, et al., BMC Psychiatry 2012, 12 : 37.
- ・ Slow cognitive impairment : Prüss et al., Neurol 2012 ; 78 : 1743-1753.
- ・ Psychiatric patients with ATAs : Chiba et al., Neuroscience Letters 2013, 534 : 217-222.
- ・ NMDAR 脳炎慢性期精神症状 : MS. Kayser, et al., JAMA Neurol. 2013 ; 70 (9) : 1133-1139.
- ・ Glioblastoma : 藤井裕樹, 他, 臨床神経 2013 ; 53 : 712-715.
- ・ HSV1 : Leypoldt et al., Neurol 2013 ; 81 : 1637-1639.
- ・ Pediatric epilepsy : Suleiman et al, Epilepsia 2013 ; 54 (12) : 2091-100.

では、髄液の NMDAR 抗体は NHALE-OT の 1/2 検体でのみ陽性、NHALE では 4 例すべて陰性であった。髄液 CASPR2 抗体はすべての検体で陰性、髄液 LGI1 抗体は脳炎後部分てんかん検体 2/3 で±、他は陰性で、抗 VGKC 抗体陽性例の血清では 2 例とも陰性であった²⁶⁾。英国での比較検討でも同様に感度が低いとされている (personal communication)。

Biochip slide 法の普及も相まって、cell-based assay による NMDAR 抗体陽性疾患の報告は、抗 NMDAR 脳炎などの急性脳炎のみならず、統合失調症、MELAS、変性症などにも拡がり、cell-based assay による NMDAR 抗体が抗 NMDAR 脳炎の特異的マーカーとは言えなくなっている(表4)。抗 NMDAR 脳炎以外の、ウイルス直接浸潤の1次性脳炎である単純ヘルペスウイルス脳炎でも回復期には NMDAR 抗体が陽性となるので、診断には注意が必要である。Dalmau らは、我々の ELISA による GluN2B-NT2 抗体を疾患非特異的と批評してきたが²⁷⁾、cell-based assay による NMDAR 抗体も同様に、疾患特異マーカーではないことになりつつある。

NMDA 型 GluR 抗体の病的役割

A. NMDA 型 GluR の internalization

脳炎患者血清中の NMDAR 抗体は、細胞表面の NMDA 型 GluR を架橋することにより internalization (細胞内取りこみ) させることが報告されている²⁸⁾。抗体による internalization は、NMDA 型 GluR の拮抗作用=機能低下を引き起こし、脳炎における意識障害や行動異常等の辺縁系症状に関連している可能性がある(図8)。NHALE に高頻度に出現する幻覚、不安、不眠などの症状は、NMDA 受容体拮抗薬である塩酸ケタミン、塩酸メマンチンなどの副作用としても知られて

いて、自己抗体による NMDA 型 GluR の拮抗作用が NHALE の臨床症状となっていると考えられる。我々の研究グループの Takano らはこの NMDA 型 GluR 内在化が温度感受性を有することを見出していて、低体温療法が内在化を防ぐ可能性が示唆される²⁹⁾。

我々は、NHALE 患者髄液の IgG 分画を用いて培養ラット胎児神経細胞に対する影響を評価し、NMDA 型 GluR 抗体による GluR の内在化がシナプス外の NMDA 型 GluR に主に起こり、シナプス NMDA 型 GluR では軽度であると推定している³⁰⁾。抗体はシナプス外の NMDA 型 GluR の内在化を主に起こすために、興奮毒性が抑制され、アポトーシスが軽減し、比較的予後が良いものと推測している(図10)。

Mikasova らは、脳炎の NMDA 型 GluR 抗体が GluN2A をシナプスに繋ぎ止めている Ephrin-B2 receptor との結合を切り、シナプス NMDA 型 GluR がシナプス外に移動し、シナプス外で抗体により内在化する機序を考えている³¹⁾。

B. アポトーシス誘導作用

GluN2B などの N 末細胞外ドメインの 283~287 番目のアミノ酸配列 (Asp/Glu-Trp-Asp/Glu-Tyr-Ser/Gly) と ds-DNA に分子相同性があるため、SLE 患者の ds-DNA 抗体は、中枢神経系で NMDA 型 GluR (NR2A/2B) と交叉反応し、アポトーシスなどを起こすこと、Asp/Glu-Trp-Asp/Glu-Tyr-Ser/Gly で免疫した動物で、LPS やエピネフリンで血液脳関門 (BBB) の透過性を高めると、この細胞外ドメイン抗体が中枢神経系に至り、行動や認知機能に影響を及ぼすことが動物実験で示されている³²⁾⁻³⁴⁾。

C. NMDA 型 GluR チャネル機能への作用

我々はラット海馬スライス標本を用いて、GluN2B の N 末側に対するウサギ抗体、抗 GluN2B 抗体陽性の Rasmussen 症候群患者血清の IgG 分画の興奮性シナ