

難治頻回部分発作重積型脳炎。抗NMDA受容体脳炎の臨床・病態に関する研究

研究分担者 佐久間 啓 公益財団法人東京都医学総合研究所  
脳発達・神経再生研究分野 副参事研究員

研究要旨

我が国における難治頻回部分発作重積型急性脳炎(AERRPS)の実態を把握するため、該当する症例を前方視的に集積・解析した。対象症例は26例で、平均7.5歳、男女比は19:7であった。25例で先行感染を認め、潜伏期間は平均4.5日。急性期のけいれん発作は全例で焦点発作を認め、眼球偏位、顔面間代、片側四肢間代発作が多かった。髄液細胞増加は76%、急性期の頭部MRIの信号異常は65%に認めた。治療の中心は高用量バルビツール酸であったが、24例でステロイドパルス療法が、19例で免疫グロブリン療法が実施されていた。予後は良好例が9例、中間例が11例、不良例が6例であり、全体的に予後が改善している傾向が見られた。

小児期の抗NMDA受容体脳炎の臨床的特徴を明らかにするとともに、髄液中のサイトカインプロファイルを解析して臨床像との関連を調べることを目的とした。11例について検討を行い、臨床的特徴については精神症状・不随意運動が最も多く、小児例の特徴として言語障害とけいれんが多い一方で自律神経症状は少なかった。また髄液ではケモカインCXCL10、CXCL13の上昇が認められ、髄液中における抗体産生の亢進を示唆する所見と考えられた。

急性脳症を含む炎症性神経疾患においては炎症性サイトカインが病態に深く関与することが示唆されているが、これらを疾患得的なバイオマーカーとして活用できるかどうかは不明である。様々な炎症性神経疾患における髄液中サイトカインプロファイルを解析し、疾患毎の比較を行った。炎症性サイトカインの増加は急性脳炎とFIRES/AERRPSで最も顕著であり、またIL-6、IL-8、CXCL1、CXCL10、CXCL13は非炎症性神経疾患と比べて有意差をもって増加していた。複数の項目を同時に測定することにより、炎症性サイトカインは急性脳症等の疾患特異的バイオマーカーとして利用できる可能性が示唆された。

**A．研究目的**

- 1) 難治頻回部分発作重積型急性脳炎（acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures；AERRPS）は発熱に伴い極めて難治かつ頻回の部分発作を呈する原因不明の脳炎で予後不良である。我が国におけるAERRPS症例の臨床情報を集積・解析し、本疾患の特徴を明らかにすることを目的とした
- 2) 抗NMDA受容体脳炎（以下抗NMDAR脳炎）は、NMDA型グルタミン酸受容体に対する自己抗体が原因で発症する自己免疫性脳炎である。抗NMDAR脳炎の臨床的特徴に関しては成人では数多くの報告があるが、わが国における小児期の抗NMDAR脳炎に関するデータはない。小児期の抗NMDAR脳炎の臨床的特徴を明らかにし、さらに髄液中サイトカイン・ケモカインを測定して臨床像との関連を調べることを目的とした。
- 3) 急性脳症の多くは感染症、特にウイルス感染に伴い発症する。炎症性サイトカインは急性脳

症の key molecule であり、同時に疾患のバイオマーカーとしても重要であると推定される。様々な炎症性神経疾患において髄液中の炎症性サイトカインを測定し、疾患毎の特徴を明らかにすることを試みた。

**B．研究方法**

- 1) 2010年以降にAERRPSと暫定診断され、本調査に登録された症例の各主治医にアンケートを送付して臨床情報を収集し、解析を行った。
- 2) 2013～2016年の4年間に東京都医学総合研究所に抗神経抗体の解析依頼があった、18歳未満の症例計200例を対象とした。抗NMDAR抗体はNMDA受容体を遺伝子導入したHEK293細胞を用いたcell-based assayにより解析した。抗NMDAR脳炎症例では、臨床的特徴・検査所見・神経画像所見に加え、髄液中のCXCL13、CXCL10、CCL2、IL-6、IL-1 $\beta$ 、IL-8をbead-based multiplex assayにより測定した。

3) 2014~2017年に東京都医学総合研究所へ送付された髄液179検体を対象とした。髄液中のIL-1, IL-6, IL-8, CCL2, CXCL1, CXCL10, CXCL13をBead-based multiplex assayにより測定した。

(倫理面への配慮)

本研究は東京都医学総合研究所倫理委員会の承認を受けて行った(「免疫性神経疾患における自己抗体の系統的測定と昨日解析」、承認番号15-3)。研究参加にあたっては患者本人または家族より文書による同意を取得した。

## C. 研究結果

1) 26症例を解析対象とした。対象の年齢は2歳6か月-12歳4か月(平均7.5歳)、性別は男19例、女7例であった。25例で先行感染を認め、けいれん発症までの潜伏期間は2-7日(平均4.5日)だった。急性期のけいれんは、全般強直間代発作を38%、焦点発作を100%で認めた。発作型は眼球偏位、顔面間代、片側四肢間代発作を多く認めた。髄液検査では、細胞数( $/\mu\text{l}$ ) $20.0 \pm 19.8$ (1-68, 76%で細胞数上昇( $>5/\mu\text{l}$ )あり)、蛋白(mg/dl) $35.3 \pm 20.4$ (4-104)であった。急性期脳波所見は全例で何らかの異常を認め、焦点性、多焦点性のてんかん性異常波を最も多く認められた。頭部MRIは65%で急性期に信号異常を認め、部位は海馬・扁桃体が最も多く、大脳皮質、基底核、視床が続いた。治療は、急性期にバルビツール酸持続静注が92%で施行され、平均投与期間、平均最大投与量はそれぞれ $26.5 \pm 27.7$ (2-113)日、 $9.1 \pm 4.1$ (3-20)mg/kg/hrであった。免疫調整療法としてはステロイドパルス療法が24例(92%)、免疫グロブリン療法が19例(73%で行われていた。その他にアシクロビルが19例、エダラボンが7例で使用され、脳低(平)温療法が6例、ケトン食療法が4例で実施された。予後はpediatric cerebral performance category (PCPC) scaleにて評価し、良好例が9例、中間例が11例、不良例が6例であった。慢性期のてんかん発作は多くの例で認めたが、5例では発作は消失していた。

2) 200例中11例で抗NMDAR抗体が陽性であり、抗NMDAR脳炎と診断した。平均年齢は7.18歳(2~14歳)、男性:女性=2:9であった。5例で先行感染を認め、2例で卵巣奇形種が同定された。頻度の高い臨床症状としては精神症状(91%)、意識障害(73%)、不随意運動(73%)、けいれん(64%)が挙げられた。検査所見では髄液細胞増加を7例に認め、脳波異常は8例に認められた。頭部MRIで異常を認めたのは2例にとどまった。11例を7歳未満(5例)と7歳以上(6例)の2群に分けて比較したところ、言語障害は年少群でのみ認めたのに対し、常同運動は年長群でのみ認めた点が最も大きな相違点であった。髄液中サイトカイン・ケモカインの

中ではCXCL10が抗NMDAR脳炎では対照群と比較して優位に高値( $P = 0.018$ )であったほか、CXCL13も有意ではないものの抗NMDAR脳炎群でのみ上昇が認められた( $P = 0.054$ )。

3) IL-6は急性脳炎、FIRES/AERRPS、抗MOG抗体関連脱髄性疾患、自己免疫性脳炎:髄液細胞増加(+)では非炎症性神経疾患と比較して有意に高値を示した。IL-8は急性脳炎、FIRES/AERRPS、自己免疫性脳炎:髄液細胞増加(+)では有意に高値を示した。CXCL10は急性脳炎、FIRES/AERRPS、自己免疫性脳炎:髄液細胞増加(+)では有意に高値を示した。IL-1はいずれの疾患でも上昇はほとんど見られなかった。CXCL13はFIRES/AERRPS、抗MOG抗体関連脱髄性疾患では有意に高値を示した。疾患別では急性脳炎、FIRES/AERRPS、抗MOG抗体関連脱髄性疾患、自己免疫性脳炎:髄液細胞増加(+)、橋本脳症では多くの炎症性サイトカインが上昇していた。

## D. 考察

1) 本検討は既報告と比べ、髄液細胞数増多や急性期MRIで異常所見を認める症例が多かった。過去の症例と比較し、本検討では予後不良例は減少傾向であった。慢性期のてんかん発作はコントロール良好例も認められ、レベチラセタムをはじめとする新規抗てんかん薬の関与も推測される。バルビツール酸持続静注期間が長いと予後不良の傾向が認められたが、長期間必要なのはそれだけ重症であるとも考えられる。バルビツール酸持続静注から離脱を図るためケトン食療法やレベチラセタム等の新規抗てんかん薬を早期に試す価値があると考えられる。

2) 本研究では既報告と同様に、精神症状・不随意運動が最も多く、小児例の特徴として言語障害とけいれんが多い一方で自律神経症状は少なかった。髄液中CXCL10とCXCL13が抗NMDAR脳炎で高値を示す傾向が見られたが、CXCL13はB細胞の濾胞形成に関わるケモカインであり、またCXCL10は同じ自己抗体関連疾患であるSLEとの関連が示唆されていることから、これらの高値は髄液中における抗体産生の亢進を示唆する所見と考えられた、これらは抗NMDAR脳炎のバイオマーカーとして有用である可能性がある。

3) 髄液中サイトカインは急性脳炎・FIRESでは軒並み高値を示し、自己抗体が関与する疾患の中では抗MOG抗体関連疾患では高い傾向が見られた。自己免疫性脳炎では髄液細胞増加の有無によってプロファイルが大きく異なった。ADEM、橋本脳症でもある程度上昇が認められたが、脱髄性疾患、小舞蹈病では上昇がほとんど見られなかった。IL-6、IL-8、CXCL1は比較的似た動態を示し、炎症の程度を反映すると考えられ、CXCL10は最も多

くの疾患で変動が見られる感度の高いマーカーで、炎症に加えインターフェロンの効果も反映すると考えられた。CXCL13は炎症性疾患に加えて自己抗体が関与する疾患において高値となる傾向があった。

## E . 結論

1) AERRPSの多くで先行感染を認め、急性期のけいれん発作は全例で焦点発作を認め、眼球偏位、顔面間代、片側四肢間代発作が多かった。髄液細胞増加は76%、急性期の頭部MRIの信号異常は65%に認めた。治療の中心は高用量バルビツール酸で、24例でステロイドパルス療法が、19例で免疫グロブリン療法が実施されていた。予後は全体的に改善している傾向が見られた。

2) わが国における小児期の抗NMDAR脳炎の臨床的特徴を解析し、既報告と概ね一致する結果が得られた。また髄液では抗体産生と関連があるケモカインCXCL10、CXCL13の上昇が認められた。

3) 髄液中サイトカイン・ケモカインの著しい上昇は、急性脳炎およびFIRESで認められることが多い。疾患ごとにサイトカインプロファイルは異なり、複数の項目を測定することにより診断の補助としての役割が期待できる。髄液中サイトカイン・ケモカインの中では、IL-6、IL-8、CXCL10、CXCL13が優れたバイオマーカーである。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Shima T, Sakuma H, Suzuki T, Kohyama K, Matsuoka T, Hayashi M, Okumura A, Shimizu T. Effects of antiepileptic drugs on microglial properties. *Epilepsy Sisure* 2018 [in press]
- 2) Igarashi A, Sakuma H, Hayashi M, Noto D, Miyake S, Okumura A, Shimizu T. Cytokine-induced differentiation of hematopoietic cells into microglia-like cells in vitro. *Clin Exp Neuroimmunol* 2018 [in press]
- 3) Omae T, Saito Y, Tsuchie H, Ohno K, Maegaki Y, Sakuma H. Cytokine/chemokine elevation during the transition phase from HSV encephalitis to autoimmune anti-NMDA receptor encephalitis. *Brain Dev* 2017 ;40:361-365.
- 4) Ishida S, Yasukawa K, Koizumi M, Abe K, Hirai N, Honda T, Sakuma H, Tada H, Takanashi JI. Excitotoxicity in encephalopathy associated with STEC O-157 infection. *Brain Dev.* 2017 40:357-360.
- 5) Saika R, Sakuma H, Noto D, Yamaguchi S,

Yamamura T, Miyake S. MicroRNA-101a regulates microglial morphology and inflammation. *J Neuroinflammation.* 2017 14:109

- 6) Omata T, Kodama K, Watanabe Y, Iida Y, Furusawa Y, Takashima A, Takahashi Y, Sakuma H, Tanaka K, Fujii K, Shimojo N. Ovarian teratoma development after anti-NMDA receptor encephalitis treatment. *Brain Dev.* 2017;39:448-451.
  - 7) Fujita Y, Takanashi J, Takei H, Ota S, Fujii K, Sakuma H, Hayashi M. Activated microglia in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *J Neurol Sci.* 2016;366:91-3.
  - 8) Takasawa K, Takeda S, Nishioka M, Sakuma H, Morio T, Shimohira M. Steroid-responsive status epilepticus caused by human parvovirus B19 encephalitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35:227-8.
  - 9) 佐久間啓. 急性散在性脳脊髄炎 . 小児疾患診療のための病態生理 . 小児内科 2016: 48増刊号; 358-61.
  - 10) Nakahara E, Sakuma H, Kimura-Kuroda J, Shimizu T, Okumura A, Hayashi M. A diagnostic approach for identifying anti-neuronal antibodies in children with suspected autoimmune encephalitis. *J Neuroimmunol* 2015:285:150-5.
  - 11) Sakuma H, Tanuma N, Kuki I, Takahashi Y, Shiomi M, Hayashi M. Intrathecal overproduction of proinflammatory cytokines and chemokines in febrile infection-related refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2015;86:820-2.
  - 12) Higurashi N, Takahashi Y, Kashimada A, Sugawara Y, Sakuma H, et al. Immediate suppression of seizure clusters by corticosteroids in PCDH19 female epilepsy. *Seizure* 2015 27:1-5.
- ### 2. 学会発表
- 1) Sakuma H. Neurological complications of viral infection in children. 14th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, 2017.5.11-14 (5.13), Fukuoka, Japan
  - 2) 佐久間啓. てんかんとグリア細胞 . *Epilepsy Expert Symposium for Pediatrician.* 2017.11.11. 東京
  - 3) 佐久間啓. 脳炎脳症に対する分子標的治療の可能性: シンポジウム「脳炎脳症の治療戦略」. 第59回日本小児神経学会学術集会

- 2017.6.15-17 (6.17). 大阪
- 4) Sakuma H. Light FIRES in the Brain: Does neuroinflammation trigger refractory status epilepticus? International Symposium on Acute Encephalopathy in Infancy and Its Related Disorders, 2016.7.1-3 (7.3), Tokyo, Japan
  - 5) Sakuma H. The clinical spectrum of febrile infection-related epilepsy syndrome. The 14th International Child Neurology Congress. 2016.5.1-5 (5.2), Amsterdam, the Netherlands.
  - 6) 佐久間啓 . 小児の脱髄性疾患：臨床と研究の最前線 . 塩原セミナー2017 . 2017.1.14. 那須塩原 .
  - 7) 佐久間啓 . 「小児急性脳症診療ガイドライン」を読み解く . 第13回お茶の水子ども医療総合ネットワーク研究会 . 2016.10.23. 青梅
  - 8) 佐久間啓 . 難治頻回部分発作重積型急性脳炎：シンポジウム「小児急性脳症の分子病態と診断・治療」 . 第21回日本神経感染症学会学術集会 . 2016.10.21-22 (10.22). 金沢
  - 9) 佐久間啓 . 脳炎・てんかんと神経炎症 . 第24回信州小児神経研究会 . 2016.7.23. 松本
  - 10) 佐久間啓 . てんかんと神経炎症：トランスレーショナル・リサーチから見えてきたてんかんと炎症の知られざる関係 . 第45回山陰てんかん懇話会 . 2016.6.24. 米子
  - 11) 佐久間啓 . 難治頻回部分発作重積型急性脳炎：30年間の軌跡：「Young Investigator's Session」第58回日本小児神経学会学術集会 . 2016.6.3-5 (6.4). 東京
  - 12) 佐久間啓 . 難治頻回部分発作重積型急性脳炎とけいれん重積を主徴とする急性脳症：シンポジウム「神経系の自己免疫疾患;Up to date」 . 第119回日本小児科学会学術集会 . 2016.5.13-15 (5.13). 札幌
  - 13) 佐久間啓 . こどもの脳を守るために研究者がしていること . 平成28年度医学研第1回都民講座 . 2016.4.27. 東京
  - 14) 佐久間啓 . けいれん重積・てんかんと神経炎症 . 第49回日本てんかん学会学術集会 . 2015.10.31. 長崎
  - 15) 佐久間啓 . 急性脳炎・脳症とサイトカイン：シンポジウム「急性脳炎・脳症の理解を深めるために」第57回日本小児神経学会学術集会 . 2015.5.29. 大阪 .
  - 16) Sakuma H., Tanuma N, Kuki I, Takahashi Y, Shiomi M, Hayashi M. Intrathecal overproduction of pro-inflammatory cytokines and chemokines in acute encephalitis with refractory, repetitive

partial seizures. The 13th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology. 2015.5.14-16, Taipei, Taiwan.

## G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
特記事項なし