

Rasmussen脳炎（症候群）診療ガイドライン策定に関する研究：発症機序

研究分担者 高橋幸利 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター 副院長

研究要旨

目的：Rasmussen症候群の診療ガイドラインを策定するため、発症機序データを作成する。

方法：文献的に調査した。

結果：脳組織解析で細胞傷害性T細胞を主役とした、神経免疫学的発症機序が推定されていた。患者血液中の細胞傷害性T細胞の解析では、感染により活性化した細胞傷害性T細胞がgranzyme Bを分泌し、神経細胞死を起こしていると推察された。また、活性化ミクログリアがCNSにおいて炎症性サイトカインや補体を介して細胞死に寄与していると推察された。慢性期には抗神経抗体や髄液中のアルブミンが、脳機能障害や神経細胞の興奮性に機序していることが推測された。

考察：発症機序は細胞傷害性T細胞、ミクログリアなどの免疫因子による神経細胞死を主な機序としていると推定された。

A．研究目的

Rasmussen症候群は慢性進行性の疾患で、健常者に何らかの先行感染症やワクチン接種があった後に、あるいは先行感染なく限局性に細胞傷害性T細胞を主役とした自己免疫性炎症がおこり、てんかん発作で発病する疾患である。通常の抗てんかん薬治療のみではてんかん発作が難治に経過し、半球性脳萎縮、片麻痺・知的障害が次第に出現する。この症候群の診療ガイドラインを策定し、早期診断、早期の適切な治療導入を遍く可能とし、予後不良症例を減少させたい。

B．研究方法

厚生労働省の委託を受けて、公益財団法人日本医療機能評価機構が運営する事業：EBM普及推進事業Minds（マインズ）に従って、診療ガイドラインを策定する。今年度は診療ガイドラインの中の「概説」の中の「2. 発症機序」について案を策定、慢性期の免疫病態についても検討する。

（倫理面への配慮）

公的に明らかになったデータを調査するため、該当しない。

C．研究結果

1. 病理所見からみた発症機序に関する知見

神経病理では皮質炎症、神経細胞の減少、グリア増生を特徴とすると報告されている（Lancet Neurol 2014; 13: 195-205）。炎症はT細胞優位の細胞浸潤で血管周囲炎症細胞浸潤を形成し、活性化ミクログリアが存在、結節を形成する。また、反応性アストロサイト増生からなるグリオーシスがみられる（Lancet Neurol 2014; 13: 195-205、Ann Neurol, 2002; 51: 311-318、Brain 2005; 128: 454-471）。脳に浸潤するT細胞の多くがCD3CD8陽性で細胞傷害性T細胞と推測され、一方、脳実質内にはマクロファージ、B細胞、形質細胞、ウィルス封入体がないことが報告され

ている。

以上から、細胞傷害性T細胞を主役とした、神経免疫学的発症機序が推定される。

2. 細胞傷害性T細胞による発症を示唆する病理以外の知見

患者髄液でgranzyme Bが高値で、特に、発病初期に著しく高値である (Epilepsia 2009; 50: 1419-1431)。患者血液中に、NMDA型GluR由来ペプチドに反応してgranzyme Bを分泌するCD8+T細胞が存在し、CD8+T細胞のgranzyme B分泌を刺激するペプチドの数が、経過とともに増えていく。また、CD8+T細胞は、NMDA型GluR由来ペプチドのみならず、FluA由来ペプチドにも反応してgranzyme Bを分泌する (精神・神経疾患研究委託費、19指-6 てんかんに対する新たな治療法開発と標準化に関する研究、2008年度報告書、p57-79)。

以上より感染により活性化した細胞傷害性T細胞が、CNSにおいてHLA class1交叉性を介して神経発現分子にも反応してgranzyme Bを分泌し、神経細胞死を起こしていると推察される。

3. ミクログリアによる変性による発症を示唆する知見

脳に活性化ミクログリアが存在 (Ann Neurol, 2002; 51: 311-318、Neurology 1999; 53: 2199-2203)、活性化ミクログリアが分泌するサイトカインの中で、炎症性サイトカイン (TNF- α 、IFN γ) が髄液中で高値である (Epilepsia 2009; 50: 1419-1431)。ミクログリアは補体を認識しシナプスを減少させ、神経萎縮をもたらすとされ (Annu Rev Neurosci 2012; 35: 369-389)、RS脳組織での補体の沈着が報告されている (Neuron 1998; 20(1): 153-163) ことから、神経萎縮に関

与している可能性がある。

以上より活性化ミクログリアが、CNSにおいて炎症性サイトカインや補体を介して細胞死に寄与していると推察される。

4. 慢性期免疫病態機序に関する知見

4-1. 抗神経抗体

GluR3 (GluA3)、GluN2B、alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor、Munc-18 (STXB P1)抗体などの検出報告があるが、血漿交換療法の有効例は少ない (Lancet Neurol 2014; 13: 195-205)。経時的な測定では、GluN2B抗体は発症時ではなく発作が頻回となる時期に高濃度となり、2次的に形成されるものと推測される (Epilepsy Research 2015; 113 34-43)。

以上より抗神経抗体の作用は発症というより2次的な役割が想定される。

4-2. アルブミン

アルブミン濃度が高いとKir4.1の機能低下が起こり、K⁺イオンがシナプス間隙で増加し、興奮性が高まる (Brain 2007; 130:5355-47)。慢性期に髄液アルブミン濃度が高値である (Epilepsia 2009; 50: 1419-1431)。

以上より、高濃度アルブミンが発症時というより慢性期の興奮性に寄与していると推察される。

D. 考察

Rasmussen症候群は本邦の患者数が250人程度と考えられてきている希少てんかんで、RES-R登録でも20例の登録があるのみである。そのため、十分なエビデンスのある発症病態は明らかにはなっていない。

今回の発症機序に関する文献検索では、手術例などの脳組織解析で細胞傷害性T細胞を主役とした、神経免疫学的発症機序が推定さ

れている。患者血液中の細胞傷害性T細胞の解析では、感染により活性化した細胞傷害性T細胞が、CNSにおいてHLA class1交叉性を介して神経発現分子にも反応してgranzyme Bを分泌し、神経細胞死を起こしていると推察されている。また、活性化ミクログリアがCNSにおいて炎症性サイトカインや補体を介して細胞死に寄与していると推察されている。

慢性期には抗神経抗体や髄液中のアルブミンが、脳機能障害や神経細胞の興奮性に機序していることが推測される。

E . 結論

Rasmussen症候群の発症機序は細胞傷害性T細胞、ミクログリアなどの免疫因子による神経細胞死を主な機序としていると推定された。

F . 健康危険情報

特記すべきことなし。

G . 研究発表

1. 論文発表

1. Nami Araya, Yukitoshi Takahashi, Masayuki Shimono, Tomofumi Fukuda, Mitsuhiro Kato, Mitsuko Nakashima, Naomichi Matsumoto, Hirotomo Saito, A Recurrent Homozygous NHLRC1 Variant in Siblings with Lafora disease, *Human Genome Variation*, 2018; 5: 16. DOI 10.1038/s41439-018-0015-9
2. Rumiko Takayama, Katsumi Imai, Hiroko Ikeda, Koichi Baba, Naotaka Usui, Yukitoshi Takahashi, Yushi Inoue, Successful hemispherotomy in two refractory epilepsy patients with cerebral hemiatrophy and contralateral EEG abnormalities, *Brain & Development*, 2018;

40: 601-606. doi:

10.1016/j.braindev.2018.02.014.

3. Taisei Mushiroda, Yukitoshi Takahashi, Teiichi Onuma, Yoshiaki Yamamoto, Tetsumasa Kamei, Toru Hoshida, Katsuya Takeuchi, Kotaro Otsuka, Mitsutoshi Okazaki, Masako Watanabe, Kosuke Kanemoto, Atsushi Watanabe, Kayoko Saito, Hisashi Tanii, Yasushi Shimo, Minoru Hara, Shinji Saitoh, Toshihiko Kinoshita, Masaki Kato, Naoto Yamada, Naoki Akamatsu, Toshihiko Fukuchi, Shigenobu Ishida, Shingo Yasumoto, Atsushi Takahashi, Takeshi Ozeki, Takahisa Furuta, Yoshiro Saito, Nobuyuki Izumida, MEcon; Yoko Kano, Tetsuo Shiohara, Michiaki Kubo, for the GENCAT Study Group, Prospective HLA-A*31:01 screening and the incidence of carbamazepine-induced cutaneous adverse reactions in the Japanese patients. *JAMA Neurology*, 2018 Jul 1; 75(7): 842-849. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.0278.
4. Toshiyuki Yamamoto, Keiko Shimojima, Yuki Ueda, Katsumi Imai, Yukitoshi Takahashi, Eri Imagawa, Noriko Miyake, Naomichi Matsumoto, Independent occurrence of de novo HSPD1 and HIP1 variants in male brothers with different neurological disorders – leukodystrophy and autism. *Human Genome Variation* 2018; 5:18, DOI 10.1038/s41439-018-0020-z.
5. Kingswood JC, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P, Dahlin M, D'Amato L, d'Augères GB, de Vries PJ, Ferreira JC, Feucht M, Fladrowski C, Hertzberg C, Jozwiak S, Lawson JA, Macaya A, Marques R, Nabbout R,

- O'Callaghan F, Qin J, Sander V, Sauter M, Shah S, Takahashi Y, Touraine R, Youroukos S, Zonnenberg B, Jansen AC; TOSCA Consortium and TOSCA Investigators. Renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex: findings from the Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness, *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Apr 25. doi: 10.1093/ndt/gfy063.
6. Keiko Hatano, Hideyuki Matsumoto, Akihiko, Mitsutake, Junko Yoshimura, Aya Nomura, Sumihisa Imakado, Yukitoshi Takahashi, Hideji Hashida, Toxic epidermal necrolysis in autoimmune limbic encephalitis with anti-glutamate receptor antibodies, *Case Reports in Neurology*, 2018; 10: 207-212. DOI: 10.1159/000491690.
 7. Go Taniguchi, Hitomi Fuse, Yumiko Okamura, Harushi Mori, Shinsuke Kondo, Kiyoto Kasai, Yukitoshi Takahashi, Keiko Tanaka, Improvement of anti-N-methyl-D-aspartate-receptor-antibodies-mediated temporal lobe epilepsy with amygdala enlargement without immunotherapy, *Epilepsy & Behavior Case Reports*, 2018; 10: 96-98.
 8. Petrus J de Vries, Elena Belousova, Mirjana P Benedik, Tom Carter, Vincent Cottin, Paolo Curatolo, Maria Dahlin, Lisa D'Amato, Guillaume B d'Augères, José C Ferreira, Martha Feucht, Carla Fladrowski, Christoph Hertzberg, Sergiusz Jozwiak, John C Kingswood, John A Lawson, Alfons Macaya, Ruben Marques, Rima Nabbout, Finbar O'Callaghan, Jiong Qin, Valentin Sander, Matthias Sauter, Seema Shah, Yukitoshi Takahashi, Renaud Touraine, Sotiris Youroukos, Bernard Zonnenberg, Anna C Jansen on behalf of TOSCA Consortium and TOSCA Investigators, *Epilepsy in Tuberous Sclerosis Complex: Findings from the TOSCA Study*, *Epilepsia open*, 2018; 1-12. DOI:10.1002/epi4.12286
 9. Tomokazu Kimizu, Yukitoshi Takahashi, Taikan Oboshi, Asako Horino, Hirowo Omatsu, Takayoshi Koike, Shinsaku Yoshitomi, Tokito Yamaguchi, Hideyuki Otani, Hiroko Ikeda, Katsumi Imai, Hideo Shigematsu, Yushi Inoue, Chronic dysfunction of blood-brain barrier in patients with post-encephalitic/encephalopathic epilepsy, *Seizure*, 2018; 63:85-90.
 10. Rima Nabbout, Elena Belousova, Mirjana P. Benedik, Tom Carter, Vincent Cottin, Paolo Curatolo, Maria Dahlin, Lisa D'Amato, Guillaume Beure d'Augères, Petrus J. de Vries, José C. Ferreira, Martha Feucht, Carla Fladrowski, Christoph Hertzberg, Sergiusz Jozwiak, John A. Lawson, Alfons Macaya, Ruben Marques, Finbar O'Callaghan, Jiong Qin, Valentin Sander, Matthias Sauter, Seema Shah, Yukitoshi Takahashi, Renaud Touraine, Sotiris Youroukos, Bernard Zonnenberg, Anna Jansen, J Chris Kingswood on behalf of TOSCA Consortium and TOSCA Investigators, *Epilepsy in Tuberous Sclerosis Complex: Findings from the TOSCA Study*, *Epilepsia open*, 2018; 1-12. DOI:10.1002/epi4.12286
 11. Shinsaku Yoshitomi, Atsushi Ishii, Eriko

- Koshimizu, Hiroto Saito, Katsumi Imai, Mitsuhiro Kato, Mitsuko Nakashima, Naomichi Matsumoto, Satoko Miyatake, Shinichi Hirose, Takako Fujita, Yukitoshi Takahashi, Yushi Inoue, Different types of suppression-burst patterns in patients with epilepsy of infancy with migrating focal seizures (EIMFS), *Seizure*, 2019; 65:118-123.
12. Yoshiaki Yamamoto, Yukitoshi Takahashi, Asako Horino, Naotaka Usui, Takuji Nishida, Katsumi Imai, Yoshiyuki Kagawa, Yushi Inoue, Influence of inflammation on the pharmacokinetics of perampanel, *Therapeutic drug monitoring*, in press.
 13. Nobusuke Kimura, Yukitoshi Takahashi, Hideo Shigematsu, Katsumi Imai, Hiroko Ikeda, Hideyuki Ootani, Rumiko Takayama, Yukiko Mogami, Noriko Kimura, Koichi Baba, Kazumi Matsuda, Takayasu Tottori, Naotaka Usui, Satohiko Kondou, Yushi Inoue, Risk factors of cognitive impairment in pediatric epilepsy patients with focal cortical dysplasia, *Brain & Development*, in press.
 14. Shinsaku Yoshitomi, Yukitoshi Takahashi, Tokito Yamaguchi, Taikan Oboshi, Asako Horino, Hideyuki Ohtani, Hiroko Ikeda, Katsumi Imai, Hideo Shigematsu, Yushi Inoue, Toru Okanishi, Mitsuko Nakashima, Naomichi Matsumoto, Jun Yoshimoto, Atsushi Ishii, Shinichi Hirose, Quinidine therapy and therapeutic drug monitoring in four patients with KCNT1 mutation, *Epileptic Disorders*, in press.
 15. Kiyoshi Egawa, Yukitoshi Takahashi, Epilepsy in Dentato-rubro-pallido-luysian atrophy (DRPLA), edited by SHORVON et al: *The Causes of Epilepsy*, p330-335, Cambridge University Press, 2018.
 16. 高橋幸利、森岡景子、大松泰生、プライマリ・ケア医がおさえておきたい薬、*抗てんかん薬*、*medicina* 2018; 55(4): 58-62.
 17. 高橋幸利、森岡景子、大松泰生、小池敬義、山口解冬、北原光、長瀬朋子、抗てんかん薬の作用機序と副作用、*小児内科*、2018 ; 50 (4) : 549-553.
 18. 高橋幸利、最上友紀子、山口解冬、山崎悦子、吉富晋作、美根潤、堀野朝子、小池敬義、大松泰生、森岡景子、福岡正隆、*脳炎後てんかんの病態・治療、臨床精神薬理* 2018、21 (6) : 741-749.
 19. 永瀬静香、親里嘉展、多屋馨子、高橋幸利、新井智、奥野英雄、黒田誠、高崎智彦、片野晴隆、荻美貴、近平雅嗣、押部智宏、中谷尚子、中尻智史、米谷昌彦、*詳細な検索によりウイルス感染の関与が示された抗NMDA型GluRに対する抗体陽性脳炎の小児3症例*、*Neuroinfection*、2018; 23(1): 127-133.
 20. 上野弘恵、池田ちづる、島津智之、岡田拓巳、澤田貴彰、水上智之、石津棟暎、松田悠子、佐々木征行、高橋幸利、*免疫療法が著効し、自己免疫による発達退行と考えられた1例*、*脳と発達*、2018 ; 50 : 282-287.
 21. 小沢昌慶、内田温、井上和成、廣木昌彦、高橋幸利、菊地和徳、*肺小細胞癌を合併した抗NMDA型グルタミン酸受容体抗体脳炎の1剖検例*、*診断病理*、2018 ; 35 (1) : 41-46.
 22. 高橋幸利、江川潔、*小児疾患の診断治療基準：進行性ミオクローヌスてんかん*、*小児内科*、2018 ; 50 巻増刊号 : 762-763.
 23. 高橋幸利、*続編：てんかんを分かり易く*

- 理解するための神経科学、免疫-2: Rasmussen 症候群、てんかん研究、2019 ; 36 : 667-671.
24. 千葉悠平、勝瀬大海、斎藤知之、須田顕、鎌田鮎子、伊倉崇浩、阿部紀絵、戸代原奈央、山口博行、佐藤由佳、高橋幸利、平安良雄、慢性自己免疫性脳炎を疑った際の検査、治療についての取り組みの紹介、精神科治療学、印刷中.
 25. 高橋卓巳、荒井三記子、高橋幸利、加藤温、マイコプラズマ肺炎に伴って統合失調症様症状で発症し、NMDA 型 GluR 抗体(ELISA)陽性であった急性脳症の一例、総合病院精神医学、印刷中.
 26. 高橋幸利、福岡正隆、「指定難病ペディア 2019」ラスムッセン脳炎、日本医師会雑誌特別号 2019年6月15日刊行予定、印刷中.
 27. 加藤歩、高柳勝、宮林拓矢、鈴木佐和子、相原悠、守谷充司、鈴木力生、川合英一郎、北村太郎、西尾利之、村田祐二、大浦敏博、佐々木和人、高橋幸利、抗グルタミン酸受容体抗体が陽性であった Bickerstaff 型脳幹脳炎の男児例、仙台市立病院医誌、2018 ; 38 : 33-37.
2. 学会発表
 1. 高橋幸利、てんかん診療 update : 診断のコツ、第1回小児てんかん三重病院セミナー。2018年4月27日、津.
 2. 高橋幸利、ビデオで学ぶてんかん診断のコツ、中山道てんかん治療を考える会 -2018-、2018年6月28日、美濃加茂.
 3. 高橋幸利、ウエスト症候群のエビデンスとピットフォール、第4回神奈川県央小児てんかんネットワーク。2018年7月3日、厚木.
 4. 高橋幸利、ビデオで学ぶてんかん発作診
- 断から難治てんかんの鑑別・治療へ、フイコンパ学術講演会 in 高知、2018年7月12日、高知.
 5. 高橋幸利、AMPA 受容体とてんかんの病態・治療、AMPA 受容体を考える会、2018年9月25日、横浜.
 6. 高橋幸利、脳炎とてんかん AMPA 受容体が果たす役割、Fycompa Expert Meeting ~ベストコースを考える~(仙台) 2018年9月29日、仙台.
 7. 高橋幸利、AMPA 受容体の関与するてんかん、桜山てんかんセミナー、2018年10月18日、名古屋.
 8. 高橋幸利、グルタミン酸と AMPA 受容体 ~基礎と臨床の Translatability ~、第52回日本てんかん学会学術集会 共催シンポジウム1、2018年10月25-27日、横浜.
 9. 高橋幸利、細胞傷害性T細胞の役割、第52回日本てんかん学会学術集会 シンポジウム8、2018年10月25-27日、横浜.
 10. 高橋幸利、てんかん診療 update : 発作型診断のコツ、第2回小児てんかん三重病院セミナー。2018年11月16日、津.
 11. 高橋幸利、ビデオで学ぶてんかん発作診断と脳炎後てんかん、青森県小児てんかん懇話会、2018年12月1日、青森.
 12. 高橋幸利、てんかんにおける AMPA 受容体の役割、脳炎関連てんかん治療を考える会、2018年12月13日、仙台.
 13. 高橋幸利、AMPA 受容体の関与するてんかん、Glutamate Conference、2019年2月3日、東京.
 14. 高橋幸利、ビデオで学ぶてんかん発作の鑑別診断から治療へ、小児てんかんを考える会 in 静岡、2019年2月7日、静岡.
 15. 高橋幸利、ビデオで学ぶ AMPA 受容体関

- 連てんかん、第2回 大阪南 小児てんかんクリニックカンファレンスセミナー、2019年2月14日、大阪。
16. 高橋幸利、長尾雅悦、遠山潤、池田ちづる、高橋純哉、田中茂樹、藤田浩史、白神浩史、金子英雄、澤井康子 . West 症候群 NH0-Japan 342 ACTH cases study : 低酸素性脳障害 52 症例の検討 . 第 121 回日本小児科学会学術集会、2018 年 4 月 20 日-22 日、福岡.
 17. 高橋幸利、西村成子、高尾恵美子、笠井理沙、榎田かおる、井上有史、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の病態解明：髄液活性化補体の経時的変動、第 60 回日本小児神経学会、2018 年 5 月 31 日-6 月 2 日、千葉.
 18. 高橋幸利、西村成子、高尾恵美子、笠井理沙、榎田かおる、井上有史、森寿、高野志保、GluN2B 抗体と GluN1 抗体の NMDA 型 GluR 複合体内在化作用の in vivo 比較研究、第 30 回日本神経免疫学術集会、2018 年 9 月 20 日-21 日、郡山.
 19. 高橋幸利、西村成子、高尾恵美子、笠井理沙、榎田かおる、井上有史、先天性 GPI 欠損症の病態と診断：補体制御因子-DAF (CD55)、日本人類遺伝学会第 63 回大会、2018 年 10 月 10 日-13 日、横浜.
 20. 高橋幸利、西村成子、高尾恵美子、笠井理沙、榎田かおる、井上有史、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の病態解明：髄液活性化補体と予後、第 23 回日本神経感染症学会総会・学術集会、2018 年 10 月 19 日-20 日、東京.
 21. 高橋幸利、井上有史、遠山潤、桐野友子、藤原由美、池田ちづる、田中茂樹、高橋純哉、篠木敏彦、白神浩史、井上拓志、藤田浩史、盆野元紀、長尾雅悦、金子英雄、West 症候群 NH0-Japan 512 case

early treatment study : 治療順位と有効性の検討、第 52 回日本てんかん学会学術集会、2018 年 10 月 25 日-27 日、横浜.

22. 高橋幸利、井上有史、遠山潤、桐野友子、藤原由美、池田ちづる、田中茂樹、高橋純哉、篠木敏彦、白神浩史、井上拓志、藤田浩史、盆野元紀、長尾雅悦、金子英雄、West 症候群 NH0-Japan 512 case early treatment study : 感染症長期抑制の検討、第 52 回日本てんかん学会学術集会、2018 年 10 月 25-27 日、横浜 .

教育・啓発事業

1. 高橋幸利、ウエスト症候群：予後を考える、ウエスト症候群患者家族会第二回交流会懇親会 . 2018 年 5 月 27 日、東京 .
2. 高橋幸利、東京保健医療大学、東が丘看護学部、てんかん、2018 年 6 月 19 日 .
3. 高橋幸利、東京保健医療大学、立川看護学部、てんかん、2018 年 6 月 12 日 .
4. 高橋幸利、岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学成育コース、てんかん特論、2019 年 1 月 18 日 .

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし