

「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-

1. はじめに

我々の急性脳炎とグルタミン酸受容体自己免疫病態に関する研究班（H17-こころ一般-017）（H20-こころ一般-021）（以下、当研究班）では、急性に脳炎症状を呈する急性脳炎・脳症を病態から分類すると、①ウィルス直接侵襲（1 次性）脳炎、②傍感染性脳炎・脳症、③傍腫瘍性脳炎・脳症、④全身性膠原病合併脳炎・脳症、⑤その他・分類不能があると考えている。当研究班の調査によると、日本の成人の急性脳炎・脳症罹患率は、19.0/100 万人年（年間 2114 例）と推計され、単純ヘルペス性 20.4%，傍感染性 24.8%，傍腫瘍性 8.2%，膠原病性 4.1%，ウィルス性（単純ヘルペス以外）2.0%で、その他・分類不能 40.8%であった。よって、成人では約 35%（②+③+④）が自己免疫介在脳炎・脳症の可能性を有する。

2. 目的

ウィルス直接侵襲による 1 次性脳炎（①）以外の症例の、正確な病態の解明、鑑別診断法の確立、病態に基づいた治療法の開発が、急性脳炎・脳症の予後向上のために不可欠である。

当研究班では、2006 年 8 月より多施設共同研究を開始し、傍感染性脳炎・脳症（②）、傍腫瘍性脳炎・脳症（③）、全身性膠原病合併脳炎・脳症（④）、その他・分類不能（⑤）に分類した脳炎の病態の中で、自己免疫関連因子（自己抗体・サイトカイン・T 細胞など）・血液脳関門（BBB）機能関連因子・血管透過性関連因子などが何らかの役割を担っているのではないかと推測し、検討している。

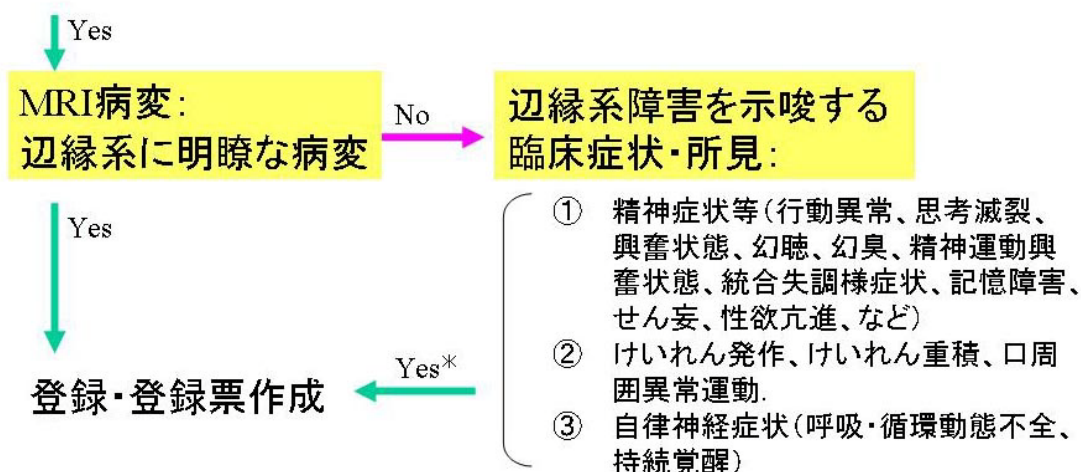
この診断スキームでは、自己免疫介在性脳炎・脳症の正確な診断法、より良い治療法を早期に確立するために、現時点で必要かつ可能と思われる検査およびその所見についてまとめた。

3. 急性辺縁系脳炎症例等の登録基準概要

登録の対象は原則として 16 歳以上の内科領域患者とする。班員、研究協力者、およびその関連施設の症例を、以下に示す基準で登録する（亜急性の症例を含む）。

病態分類の、①ウィルス直接侵襲（1 次性）脳炎、②傍感染性脳炎・脳症、③傍腫瘍性脳炎・脳症、④全身性膠原病合併脳炎・脳症、⑤その他・分類不能については、各診断登録基準を参考に分類する。（資料 1-4）

急性(亜急性)脳炎・脳症である。

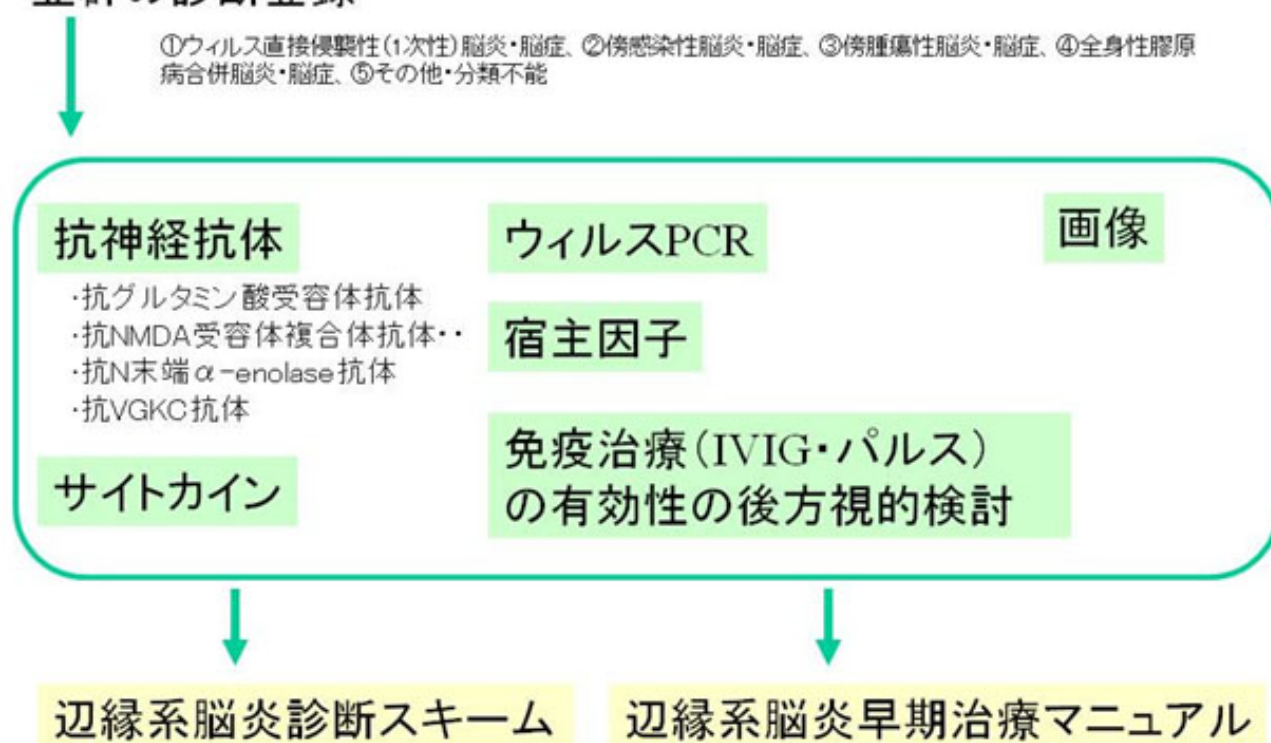


* ①－③から総合的に辺縁系脳炎が疑われる

この基準に該当し、登録可能な症例では、亜群の診断を臨床的に行い、当研究班に連絡をする。連絡先は主任研究者(資料5)のメールアドレス(takahashi-ped@umin.ac.jp)とする。当研究班の多施設共同研究の説明同意書を入手し、同意が得られた症例について、記載に従い必要な検体を臨床情報とともに送付する。

4. 自己免疫関係の検査

亜群の診断登録



当研究班で可能な検査：

- 血清・髄液中の抗GluRε2抗体・抗GluRδ2抗体(保険適応)を全例で測定する。
- 明らかな辺縁系脳炎症例では、抗VGKC抗体、抗NMDA受容体複合体抗体(Dalmau抗体)、抗NAE抗体など種々の自己抗体も、当研究班で必要と判断された症例で測定する。
- サイトカイン測定、ウィルスゲノム因子解析、宿主因子の検討、血液脳関門などに関する

分子病態研究も、当研究班で必要と判断された症例で行う。

5. これまでの集積症例研究からの知見

A) 急性脳炎・脳症の疫学(資料 6)

成人(16歳以上)の疫学調査の結果、わが国における1年間の罹患数は、急性脳炎・脳症は約2000例、傍感染性脳炎・脳症は約550例と推計された。

B) NHALEの発病初期の発作症状(seizure symptom)(資料 7)

小児の39.1%、成人の27.5%の初発神経症状が急性症候性発作(acute symptomatic seizure)である。また、脳炎であっても、かなりの症例がてんかんと同じ無熱発作(afebrile seizure)で発病することを忘れてはならない。発作症状は14例とも部分発作と推定され、解析できた13例のうち9例がけいれん性の症状を伴っており、けいれんの要素が多い。詳細は資料 7 を参照されたい。

C) MRI 拡散強調画像による NHALE 診断(岩手医科大学佐々木真理先生監修)(資料 8)

NHALE の MRI 拡散強調画像(DWI)の特徴は、両側あるいは片側の内側側頭葉(海馬など)に淡いADCの低下を示すDWI高信号病変が出現することが特徴である。詳しくは資料 8 を参照されたい。

D) NMDA 型 GluR 構造と抗 GluR2 (NR2B) 抗体(資料 9)

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症(NHALE)では、急性期にGluR2(NR2B)分子のN末(細胞外ドメイン)をエピトープとする抗GluR2抗体などが血清・髄液中で高率に検出される。この抗体の生物学的影響メカニズムは不明であるが、血液脳関門の破綻などにより中枢神経系に至り、何らかの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から消失する病態メカニズムを考えている。詳しくは資料 9 を参照されたい。

E) 卵巣奇形腫合併 NHALE と抗 NMDA 型 GluR 複合体抗体

2007年、卵巣奇形腫を伴う非ヘルペス性急性辺縁系脳炎(Nonherpetic acute limbic encephalitis with ovarian teratoma, NHALE-OT)症例12例の血清・髄液中に、HEK細胞に発現させた[NR1+NR2B(NR2A)]のNMDA受容体複合体とは反応するが、NR1あるいはNR2B(NR2A)単独分子とは反応しない抗体が存在することが、Dalmauらにより報告され、Antibodies to NR2B- and NR2A-containing heteromers of the NMDAR と記載された。この抗NMDA受容体複合体抗体は、GluR ζ 1やGluR ϵ 1またはGluR ϵ 2の単独サブユニットとは反応せず、複合体の細胞外立体構造を認識している特殊なbispecific antibodyのような抗体と、当初は考えていたようである。2008年7月、我々はDalmauにより抗NMDA受容体複合体抗体陽性と診断された5症例(NHALE-OT、3例;OTなし、1例;OT不明、1例)の髄液について抗GluR ϵ 2抗体を検討し、5例全例で検出でき、抗NMDA受容体複合体抗体の一部はGluR ϵ 2をエピトープとしていることを報告した(Takahashi Y, Ann Neurol)。2008年Lancet Neurology12月号で、Dalmauらは抗NMDA受容体複合体抗体陽性例100例を検討し、抗NMDA受容体複合体抗体の多くがNR1(GluR ζ 1)の細胞外ドメイン(N末25-380)をエピトープとする抗体で、これらの抗体が中枢神経系で産生され、ニューロンのNMDA型GluRの細胞表面発現を可逆的に減じることを報告した。Dalmauらのこの考察に対して、Vincentらは中枢神経系優位にこの抗体が産生されているとは言えないのではないかとコメントしている。

2007年当初、抗NMDA受容体複合体抗体は傍腫瘍性特に卵巣奇形腫に伴う自己抗体とされていたが、陽性例の40%は腫瘍が見つからない症例となっており、そのような症例報告も増加している。また、脳炎以外でも抗NMDA受容体複合体抗体が見つかるようになっている。

F) NHALE と髄液サイトカイン (資料 10)

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症 (NHALE) および単純ヘルペス脳炎 (HSE) の髄液サイトカインを比較すると、NHALE 群の IL-6、IL-10 および HSE 群の IL-6、IL-10、IFN γ 、sTNFR1 値は非感染性非炎症性神経疾患 (コントロール群) に比して有意に高値だった。NHALE 群と HSE 群の比較では、IFN γ 、sTNFR1 値が後者で有意に高値だった。NHALE はウイルス主体の病態でないことが示唆された。詳しくは資料 10 を参照されたい。

G) NHALE の血液脳関門病態 (資料 11)

NHALE 群の急性期血清 MMP-9 値および MMP-9/TIMP-1 比は正常対照群に比し、有意に高値だった。急性期血清 TIMP-1 値は正常対照群に比し、有意に低値だった。NHALE 群の回復期血清においても同様の傾向だった。NHALE 群の血清 MMP-9 値と MMP-9/TIMP-1 比は急性期に比し、回復期に回復したが、TIMP-1 値は有意な変化がなかった。血液脳関門機能の低下は末梢血中の免疫担当細胞の中枢神経系内への侵入を容易にし、中枢神経系内炎症を促進しやすい状態と考えられた。詳しくは資料 11 を参照されたい。

H) 神経病理 (資料 12)

NHALE 剖検脳では、肉眼的異常はみられない。

MRI 病変のない症例の剖検脳では、①ヘマトキシリン・エオジン (H-E) 染色では、海馬 CA1 領域を含め大脳皮質の神経細胞の変性・壊死像は目立たない。②海馬領域を中心に小血管周囲にリンパ球浸潤がみられた。③海馬領域、大脳皮質、基底核にはマクロファージが多数出現しているが、GFAP (glial fibrillary acidic protein) 陽性の星状細胞の増生はほとんどない。

MRI 病変のみられた症例の剖検脳では、①海馬 CA1 領域を中心に神経細胞の変性・壊死像、星状細胞の増生、小血管周囲の軽度のリンパ球浸潤がみられ、マクロファージの浸潤も著明であった。②その他の MRI 病変部位にも、星状細胞の増生、マクロファージの浸潤が多数みられた。詳しくは資料 12 を参照されたい。

I) 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症 (NHALE) の予後 (資料 13)

成人の非傍腫瘍性 NHALE の予後は比較的良好とされているが、約 30% の症例にてんかん発作、精神症状、知的障害、運動障害が残り、60% の症例に記憶障害が残る。詳しくは資料 13 を参照されたい。

J) 橋本脳症 (資料 14)

疾患概念としては、慢性甲状腺炎 (橋本病) に伴う自己免疫性脳症で、発症年齢は平均 58 歳 (19~87 歳) である。急性脳症型 (辺縁系脳炎含む) が 7 割を占める。抗甲状腺抗体は全例で陽性で、甲状腺機能は 7 割で正常である。髄液は半数で蛋白上昇。細胞増多は稀である。抗 N 末端 α -エノラーゼ (NAE) 抗体は 43% で陽性である。詳しくは資料 14 を参照されたい。

K) 抗 VGKC 抗体陽性辺縁系脳炎

非ヘルペス性辺縁系脳炎・脳症の約 20% を占め、壮年期発症で、亜急性の臨床経過をたどり、SIADH を合併する場合は、抗 VGKC 抗体陽性辺縁系脳炎を積極的に疑う必要がある。病初期に腫瘍が検出されなくても、四肢のじんじん感を呈したり、再発再燃したり、治療抵抗性を呈する症例については引き続き、定期的に腫瘍の検索を行う必要がある。

L) その他

- 傍腫瘍性辺縁系脳炎の症例などで、抗 Hu 抗体などの自己抗体が検出されている。
- NHALE では、自己抗体、サイトカイン、調節性 T 細胞などの免疫因子、さらには血液脳関門因子などが脳炎病態に関与していることを明らかにした。
- 抗 GluR2 抗体陽性 NHALE 症例で、ステロイド有効の症例が報告されている。

6. 参考文献

＜非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症（NHALE）を含む脳炎の臨床関連＞

1. Wada-Isoe K et al., Epidemiological study of acute encephalitis in Tottori Prefecture, Japan. *Eur J Neurol.* 2008; 15(10): 1075-9. (疫学研究)
2. 高橋幸利、他、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-, *Neuroinfect.* 2009; 14: 106-112. (脳炎予後)
3. 高橋幸利、他、ラスムッセン脳炎と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎、*臨床神経学*、2008; 48: 163-172.
4. 高橋幸利、山崎悦子、脳炎に伴うけいれん、編集：兼本浩祐、山内俊雄、*精神科臨床リユミエール 14*、精神化領域におけるけいれん・けいれん様運動、p144-150. 東京、中山書店.
5. 庄司紘史、他、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の後遺症の検討、*国際医療福祉大福岡リハビリテーション学部・福岡看護学部紀要*、2009; 5: 11-17.

＜NHALE と抗 GluR2 抗体＞

1. Takahashi Y., et al. Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. *Neurol.* 2003; 61(7): 891-896. (測定方法など)
2. 根本英明、他、自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎 (autoantibody-mediated acute reversible limbic encephalitis (AMED-ARLE)), *Neuroinfect.* 2005; 10: 44-46.
3. Takahashi Y., Infections as causative factors of epilepsy, *Future Neurol.* 2006; 1, No. 3 : 291-302. (脳炎症例での抗GluR2抗体)
4. 高橋幸利、抗グルタミン酸受容体 $\epsilon 2$ 抗体と辺縁系脳炎、*Neuroinfect.* 2007; 12: 39-44.
5. Kimura A, et al., Autoantibodies against glutamate receptor $\epsilon 2$ subunit detected in a subgroup of patients with reversible autoimmune limbic encephalitis, *Eur Neurol.* 2007; 58(3):152-158.
6. 高橋幸利、他、抗グルタミン酸受容体抗体と急性脳炎・脳症、*医学の歩み*、2007; 223 (4): 271-275.
7. 高橋幸利、他、ラスムッセン脳炎と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎、*臨床神経学*、2008; 48: 163-172.
8. 高橋幸利、他、抗 NMDA 受容体複合体抗体と抗グルタミン酸受容体 $\epsilon 2$ 抗体、*最新医学*、2009; 64: 1520-1526.
9. 高橋幸利、他、免疫性神経疾患：最近の進歩、NMDA 型グルタミン酸受容体と神経疾患、*Neuroimmunology*、2009;17(2): 245-255.
10. 高橋幸利、他、急性脳炎のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明、編集：鈴木則宏、他、*Annual Review 神経 2010*、p85-93、東京、中外医学社、2010 年 1 月。

＜抗 NMDAR 抗体＝抗 NMDA 型 GluR 複合体抗体＞

1. Dalmau J, Tu " zu " n E, Wu H, et al., Paraneoplastic Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis Associated with Ovarian teratoma, *Ann Neurol.* 2007; 61: 25-36.
2. Takahashi Y, Epitope of autoantibodies to NMDA-receptor in paraneoplastic limbic encephalitis, *Ann Neurol.* 2008; 64: 110-111.
3. Dalmau J, et al., Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol.* 2008; 7(12): 1091-8.
4. 高橋幸利、他、免疫性神経疾患：最近の進歩、NMDA 型グルタミン酸受容体と神経疾患、*Neuroimmunol.* 2009; 17(2): 245-255.
5. 高橋幸利、他、急性脳炎のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明、編集：鈴木則宏、他、*Annual Review 神経 2010*、p85-93、東京、中外医学社、2010 年 1 月。

＜抗VGKC抗体総説＞

1. Vincent A, et al., Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy responsive form of limbic encephalitis, Brain 2004; 127: 701-712.
2. 渡邊修、有村公良、抗 VGKC 抗体と非ヘルペス性辺縁系脳炎、医学の歩み、2007; 223: 281-285.

<抗NAE抗体総説>

1. Fujii A, et al., Autoantibodies against the amino terminal of alpha-enolase are a useful diagnostic marker of Hashimoto's encephalopathy. J Neuroimmunol. 2005; 162: 130-136.
2. 米田誠、橋本脳症と抗 NAE 抗体、医学の歩み、2007; 223: 277-280.
3. Yoneda M, et al., High prevalence of serum autoantibodies against the amino terminal of α -enolase in Hashimoto's encephalopathy. J Neuroimmunol 2007; 185: 195-200.

<傍腫瘍症候群と辺縁系脳炎>

1. Gultekin SH, et al., Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients, Brain, 2000; 123: 1481-1494.
2. Dalmau J, et al., Paraneoplastic Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis Associated with Ovarian teratoma, Ann Neurol. 2007; 61: 25-36.
3. 田中恵子、傍腫瘍性辺縁系脳炎、医学の歩み、2007; 223: 286-290.

<症例報告>

1. 林 祐一、他、抗グルタミン酸受容体 $\delta 2$ 、 $\epsilon 2$ 抗体を認めた非ヘルペス性辺縁系脳炎の 1 例、臨床神経学 2005; 45(9): 657-662. (ステロイドパルス有効例)
2. Ito H, et al., A case of acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures, presenting autoantibody to glutamate receptor Glu $\epsilon 2$, Brain & Dev., 2005; 27: 531-534. (ステロイドパルス有効例)
3. Mochizuki Y, et al., Acute limbic encephalitis: a new entity?, Neurosci Lett., 2006; 394: 5-8. (剖検例)
4. 石田 博、他、前障と海馬に病変を認めた非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の 1 小児例、脳と発達、2006; 38: 443-447.
5. Miyazaki M, et al., Encephalitis of unknown etiology with anti-GluR $\epsilon 2$ autoantibody, showing divergent neuroradiologic and clinical findings, Eur Neurol 2007; 57: 111-113.
6. Yoshino A, et al., Limbic encephalitis with autoantibodies against the glutamate receptor epsilon 2 mimicking temporal lobe epilepsy, Psych Clin Neurosci, 2007; 61: 335.
7. Saito Y, et al., Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures: case reports of this unusual post-encephalitic epilepsy, Brain & Dev., 2007; 29: 147-156.
8. 永井勅久、他、長期の人工呼吸管理後軽快した重症非ヘルペス性辺縁系脳炎の 1 例、神経内科 2008; 68: 282-286.
9. Kashiwara K, et al., Autoantibodies to glutamate receptor GluRepsilon2 in a patient with limbic encephalitis associated with relapsing polychondritis. J Neurol Sci. 2009; 287: 275-277.
10. 増田曜章、他、髄液抗グルタミン酸受容体 $\epsilon 2$ 抗体陽性の非ヘルペス性急性辺縁系脳炎をともなった Vogt-小柳-原田病の 1 例、臨床神経、2009; 49: 483-487.
11. 千葉悠平、他、ステロイドパルス療法により認知機能障害が改善した、抗グルタミン酸受容体 $\epsilon 2$ 抗体陽性の橋本脳症の 1 例、精神科治療学 2009; 24: 1405-1410.
12. 甲斐太、他、抗グルタミン酸受容体抗体が陽性であった可逆性脳梁膨大部病変を伴った脳炎(MERS)の 1 例、神経内科、2009; 71(4): 397-401.
13. 小野浩明、他、インフルエンザ感染を契機に非ヘルペス性辺縁系脳炎を発症した 1 例、脳と発達、2010; 42(1): 58-60.

資料 1. ウィルス性辺縁系脳炎の診断登録基準

<概念>

辺縁系脳炎登録基準に合致する症例であって、発症にウィルス直接感染の関与が証明されたものをウィルス性辺縁系脳炎とする。

<範囲>

単純ヘルペスウィルスの中枢神経感染が証明されたものを単純ヘルペス性辺縁系脳炎、単純ヘルペスウィルス感染が証明されず、その他のウィルスの中枢神経感染が証明されたものを非単純ヘルペス性ウィルス性辺縁系脳炎とする。

<診断>

A) 単純ヘルペス性辺縁系脳炎の特徴

1. 臨床

初発神経症状では「精神症状」>「意識障害」>「痙攣」が多い。

発熱・髄膜刺激症状・せん妄を含む意識障害・痙攣発作・幻覚・記憶障害などが中核症状である。

2. 検査

髄液ではリンパ球優位の細胞増加・蛋白増加・PCR 法による抗原同定、血清髄液での CF・EIA 法による抗体価上昇が見られる。

3. 生物学的特徴

- 髄液中に単純ヘルペスウィルス DNA が検出される。
- 髄液中に単純ヘルペスウィルス抗原が検出される。
- 髄液中に単純ヘルペスウィルス抗体価の著明な上昇（血清／髄液<20）を認める。
- 経時的に採取した血清・髄液で単純ヘルペスウィルス抗体の4倍以上の増加を認める。

B) 非単純ヘルペス性ウィルス性辺縁系脳炎

1. 臨床

- VZV:HIV 感染者等で脳炎を起こす、髄液 PCR 陽性は 60%以下
- CMV: HIV 感染者等の免疫能低下症例で脳炎を起こす、髄液 PCR 陽性は 95%超.
- HHV-6:突発性発疹症の原因ウィルスで、成人に潜伏感染.
- エンテロウィルス: 広汎性脳病変あるいは限局性脳病変.

2. 生物学的特徴

髄液中に単純ヘルペスウィルス 1・2 以外のウィルス遺伝子が検出された場合、あるいはウィルスが分離された場合を非ヘルペス性ウィルス性辺縁系脳炎とする。

<必要な検査>

A) PCR 法実施施設

ヘルペスウィルス科の検出は、藤田保健衛生大学小児科（吉川哲史）において行う。

B) 髄液検体の保存と輸送

ウィルス検出用の髄液検体(0.5ml 必要)は、-80℃の超低温槽に保存し、凍結融解を繰り返さない。出来る限り発症早期の検体を、0.5ml 程度保存しておくことが望ましい。同時に採取した血清検体があれば、同様に保存する。

輸送には、厚手の発泡スチロールの箱に大量のドライアイスを入れて蓋をシールして、凍結のまま主任研究者のもとに送付する。

C) 結果報告

現在のところ、リアルタイムに結果を報告することは困難である。

従って、単純ヘルペスウィルスの診断については、従来通り各施設にて対応する。その他のウィルスについては、各年度末までにすべての結果を報告する。

資料 2. 傍感染性辺縁系脳炎・脳症の診断登録基準

<概念>

亜群のうち①③④などの既知の疾患カテゴリーに入らない疾患であって、MR 画像所見、あるいは、臨床症状から辺縁系脳炎が疑われる。

<範囲>

- A) 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎（楠原・庄司：NHALE）、自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎（根本・湯浅：AMED-ARLE）、若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎（亀井：AJFNHE）の一部を含む。
- B) 髄液のウィルス培養陽性・PCR 陽性にてウィルスの直接 CNS への侵襲が証明された症例・傍腫瘍性機転がある場合は除く。
- C) 血清抗体価の有意な上昇や、臨床的に（既知の）典型的な感染症の先行があり、この（ウィルス）感染症に随伴または引き続いて起こった脳炎も含まれる。

<特徴>

- A) 臨床の特徴
 - 1. 比較的若年（女性＞男性）を冒す（但し、年齢基準は設けない）。
 - 2. 感冒様症状などの前駆症状が見られることが多い。
 - 3. 急性・亜急性に発症する脳炎、脳症である。
 - 4. 辺縁系症状（フローチャートの辺縁系障害を示唆する臨床症状・所見を参照）を有する。
- C) 検査の特徴
 - 1. 髄液の軽度の異常（細胞数と髄液蛋白軽度上昇）
 - 2. MRI の異常（辺縁系に異常所見を認めることがある）
- D) 生物学的な特徴
 - 抗 GluR2 抗体が証明されることがある。

<必要な検査>

- A) 血清・髄液中のグルタミン酸受容体（GluR2・GluR3）に対する自己抗体の測定（血清・髄液各 2 ml）。
- B) 血液・髄液中のサイトカインなどを測定。
- C) 抗 VGKC 抗体（血清 1ml）
- D) 抗 NMDA 受容体複合体抗体（Dalmau 抗体）（髄液 500 μ l）

資料 3. 傍腫瘍性辺縁系脳炎・脳症の診断登録基準

<概念>

担癌患者に生じる急性・亜急性脳炎・脳症であるが、神経症状発症時には悪性腫瘍が見つからない場合も多い。

<範囲>

担癌者において、腫瘍の直接浸潤・治療の副作用・栄養障害・感染などの明らかな原因がなく、免疫学的機序で精神症状・痙攣・意識障害などを呈するもので、肺小細胞癌・精巣癌などに伴うことが多い。

<診断>

A) 臨床の特徴

本症の症状は基本的には辺縁系病変による共通の症状（けいれん、記憶力低下、混迷、性格変化、幻覚、うつ状態など）であるが、症状の完成に至るまでの期間が数日から 12 週程度と亜急性進行性の経過をたどること、辺縁系以外の病変に由来する多彩な症候を合併する可能性が高いこと、などの特徴を有する。

1. 壮年期の男女（男性は testicular cancer に伴い若年発症がある）
2. 数日から 12 週程度の経過で症状が急性～亜急性に進行する
3. 大脳辺縁系の症候（けいれん、意識障害、精神症状など）を主軸とし、小脳失調・四肢感覚障害・筋力低下など他の症候を合併することがある
4. 過去 5 年以内に悪性腫瘍の既往・存在がある（現在検出できないが今後 5 年以内に出現する可能性があるため、腫瘍がない場合も排除できない）
5. 悪性腫瘍の治療に関連した神経症状の改善あるいは進行停止がある

B) 検査の特徴

1. 髄液に炎症性変化を認める
2. MRI で辺縁系などの異常を認めることが多い（一過性の場合もある）。

C) 抗体の証明

1. 本症に特異的な抗体（Yo/Hu/Ri/Ma-2/CRMP-5/VGKC/amphiphysin）を検出する
2. 本症で出現したと報告された、上記以外の抗体に一致する特徴を有する抗体を検出する

<必要な検査>

- A) 抗 Yo抗体
- B) 抗 Hu抗体
- C) 抗 Ri 抗体
- D) 抗 CV2 (CRMP-5)抗体
- E) 抗 Ma-2抗体
- F) 抗 amphiphysin抗体
- G) 抗NMDA受容体複合体抗体 (Dalmau抗体) (髄液500 μ l)
- H) 血清・髄液中のグルタミン酸受容体 (GluR ϵ 2・GluR82) に対する自己抗体の測定 (血清・髄液各 2 ml)。

現在、A)-F)は必要に応じてご相談の上測定しております。予めご相談ください。

資料 4. その他・分類不能の特徴を有する症例の診断登録基準

<概念>

急性～亜急性に脳炎症状を呈し、臨床的あるいは神経画像的に辺縁系脳炎と考えられる症例であるが、①ウィルス直接感染、②傍感染性の免疫学的機序、③傍腫瘍性の機序、④膠原病合併による機序が否定される症例、あるいは登録の時点では分類ができていない症例。

<範囲>

重症薬疹のひとつである Hypersensitivity syndrome に伴う辺縁系脳炎、骨髄移植合併辺縁系脳炎などが挙げられる。

資料 5. 連絡先

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 (H20-こころ-一般-021)

研究代表者	研究者所属施設	Tel・Fax・E-mail
高橋幸利	独立行政法人国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター（臨床研究部）	054-245-5446 054-247-9781 takahashi-ped@umin.ac.jp

班員名簿

研究分担者	所属研究機関
高橋 幸利	独立行政法人国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター
湯浅 龍彦	医療法人社団木下会鎌ヶ谷総合病院千葉神経難病医療センター
庄司 紘史	国際医療福祉大学福岡リハビリテーション学部
岡本 幸市	群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学
熊本 俊秀	大分大学医学部脳神経機能統御講座（内科学第三）
米田 誠	福井大学第二内科（神経内科）
森島 恒雄	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科、小児科学
田中 恵子	金沢医科大学脳脊髄神経治療学（神経内科学）
犬塚 貴	岐阜大学医学系研究科神経統御学講座 神経内科・老年学分野
中島 健二	鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設脳神経内科部門・神経内科
森 寿	富山大学大学院医学薬学研究部、分子神経科学
渡邊 修	鹿児島大学医学部・歯学部附属病院 脳神経センター 神経内科
市山 高志	山口大学医学部附属病院小児科
吉川 哲史	藤田保健衛生大学・小児科

資料 6. 急性脳炎・脳症の疫学-20100728-

A. 疫学調査の方法

急性脳炎とグルタミン酸受容体自己免疫病態に関する研究班（H17-こころ一般-017）

（H20-こころ一般-021）（以下、当研究班）では、急性に脳炎症状を呈する急性脳炎・脳症を病態別に①ウイルス直接侵襲（1 次性）脳炎，②傍感染性脳炎・脳症，③傍腫瘍性脳炎・脳症，④全身性膠原病合併脳炎・脳症，⑤その他・分類不能と分類した。

当研究班で行った鳥取県における 2001 年から 2005 年の 5 年間の急性脳炎の疫学調査（後ろ向き）の結果を示す。

B. 急性脳炎・脳症の疫学

全体で 49 例の急性脳炎・脳症症例が発症し，男性は 30 例で，女性は 19 例であった（表 1）。男性では 70 歳代が 8 例と最も多く，女性では 20 歳代および 40 歳代が 5 例と最も多かった。16 歳以上の成人における急性脳炎罹患率は全体で 19.0/100 万人年（95%信頼区間：14.4～25.1）であった。

急性脳炎の内訳（図 1）は，①ウイルス直接侵襲（1 次性）

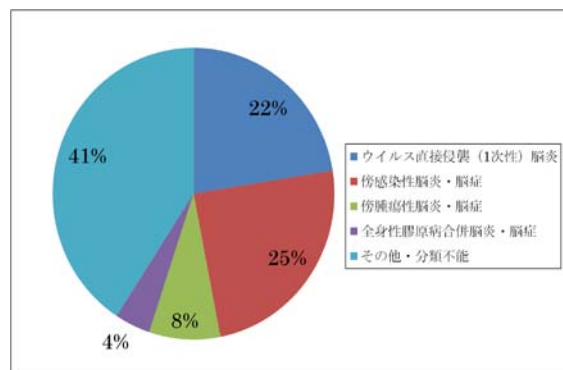


図1 急性脳炎の内訳

脳炎は 11 例（22%），②傍感染性脳炎・脳症は 12 例（25%），③傍腫瘍性脳炎・脳症は 4 例（8%），④全身性膠原病合併脳炎・脳症は 2 例（4%），⑤その他・分類不能は 20 例（41%）であった。

D. 全国推計

以上の疫学調査の結果を基にわが国における 1 年間の罹患数を推計すると，急性脳炎・脳症は約 2000 例が，傍感染性脳炎・脳症は約 550 例が新規に発症すると推計された。

表1. 16歳以上成人における急性脳炎の罹患率

年齢 (歳)	男性+女性		男性		女性	
	人数	罹患率	人数	罹患率	人数	罹患率
全体	49	19.0	30	24.7	19	14.0
16-19	2	13.4	0	-	2	27.7
20-29	10	29.6	5	29.0	5	30.2
30-39	8	22.6	6	34.1	2	11.3
40-49	9	23.2	4	20.7	5	25.7
50-59	5	11.1	5	22.0	0	-
60-69	4	10.9	1	5.9	3	15.3
70-79	9	26.8	8	56.7	1	5.1
≥80	2	10.5	1	17.6	1	7.4

罹患率： /100万人年

C. 傍感染性脳炎・脳症の疫学

16 歳以上成人における傍感染性脳炎・脳症の罹患率を表 2 に示す。全体の罹患率は 4.7/100 万人年（95%信頼区間：2.4～7.6）であった。男性 5 例は 30 から 50 歳代までほぼ均等に分布しており平均発症年齢は 44.8 歳で，男性全体の罹患率は 4.1/100 万人年であった。女性 7 例は 20 歳代が最も高頻度で分布に片寄りがあり，平均発症年齢は 31.6 歳で，女性全体の罹患率は 5.1/100 万人年であった。特に，20 代女性の罹患率は最も高く 24.2/100 万人年であった。

表2. 16歳以上成人における傍感染性脳炎・脳症

年齢 (歳)	男性+女性		男性		女性	
	人数	罹患率	人数	罹患率	人数	罹患率
全体	12	4.7	5	4.1	7	5.1
20-29	4	11.8	0	-	4	24.2
30-39	3	8.5	2	11.4	2	5.7
40-49	2	7.8	1	5.2	1	10.3
50-59	2	4.4	2	8.8	0	-

罹患率： /100万人年

資料 7. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症の発作症状 (Seizure symptom)

A. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症 (NHALE) の発作(Seizure)

急性脳炎症例に見られる発作(Seizure)には、初期に見られる急性症候性発作(Acute symptomatic seizure)と、通常回復期から見られるてんかん発作(Epileptic seizure)がある。

B. NHALE の急性症候性発作合併頻度

我々の NHALE 61 例 (小児 14 例、成人 47 例) の検討では、小児の 35.7%、成人の 19.1%の初発神経症状が急性症候性発作である。脳炎の発病からさらに急性期全体でみるとは、小児の 50.0%、成人の 73.8%に急性症候性発作が観察され、急性症候性発作重積 (けいれん重積) は小児 35.7%、成人 56.1% に出現する (図 1)。

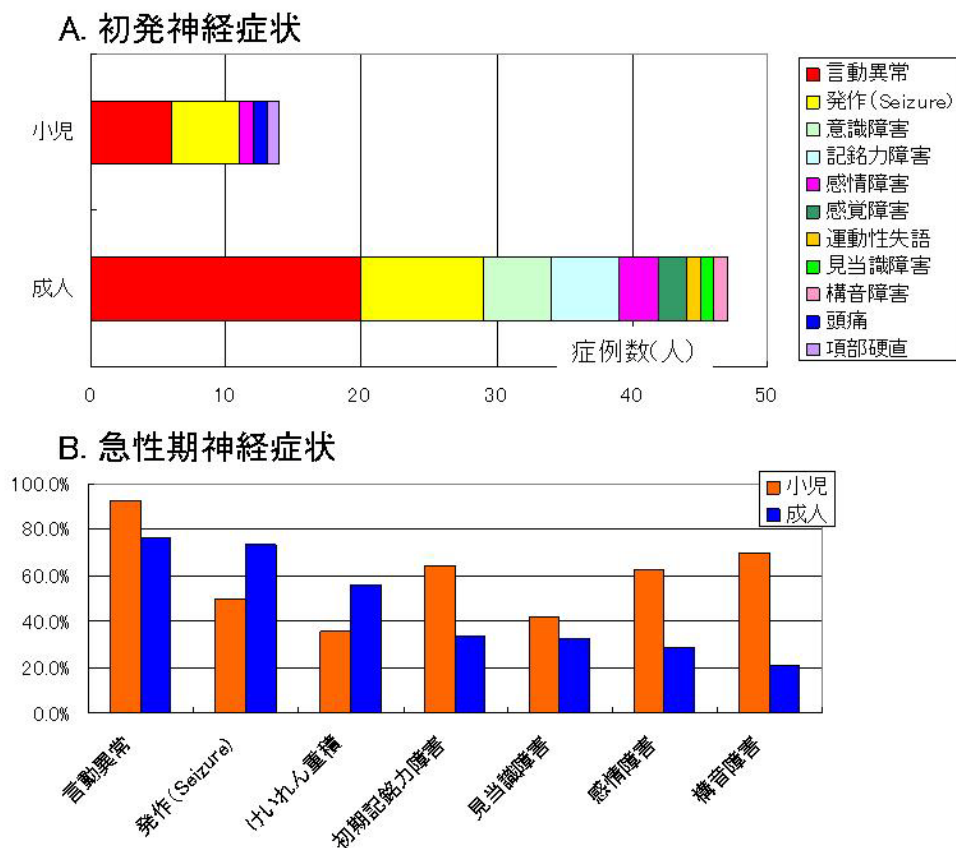


図 1. NHALE の初発神経症状 (A) と急性期に見られる神経症状 (B)

C. NHALE の初発神経症状としての急性症候性発作の症状

急性症候性発作で発病した 14 例中 5 例は小児、9 例は成人で、8 例は無熱性発作、5 例は有熱発作 (1 例は不明) であった。よって脳炎であっても、かなりの症例がてんかんと同じ無熱発作 (Afebrile seizure) で発病することを忘れてはならない (図 2)。

発作症状は 14 例とも部分発作と推定され、解析できた 13 例のうち 9 例がけいれん性の症状を伴っており、けいれんの要素が多い。しかし、有熱発作の 5 例中 1 例、無熱発作の 8 例中 3 例が痙攣兆候を伴わない複雑部分発作で、脳炎でありながら、てんかん発作をイメージさせる「痙攣を示さない複雑部分発作」で初発する症例がかなり存在することが分かる。

A. 初発神経症状と発熱

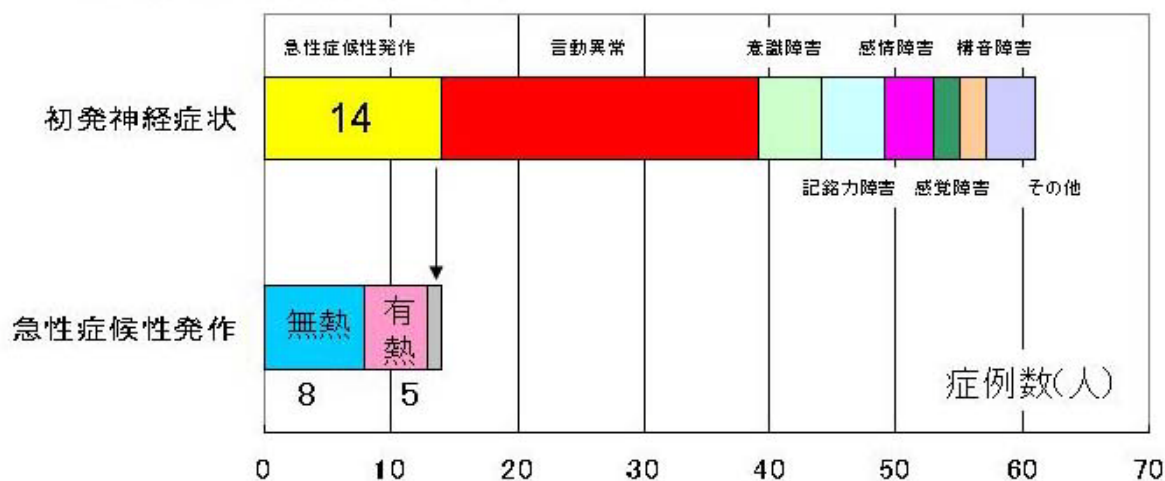


図 2. NHALE の初発神経症状としての急性症候性発作の特徴

D. NHALE の発病から急性期にかけて見られた急性症候性発作の特徴

NHALE では 61 例中 38 例が発病から急性期にかけて急性症候性発作を経験し、平均的には脳炎発病後 2-3 日で発作が出現するが、30 歳代は発病から 10 日くらいとかなり日数が経ってから発作が出現する傾向にある。

発作症状は、単純部分発作(1 例)、痙攣兆候を伴わない複雑部分発作(8 例)、痙攣兆候を伴う複雑部分発作 (13 例)、2 次性全般化強直間代発作 (9 例)、重積 (11 例)、その他(3 例)である。痙攣兆候を伴わない複雑部分発作には、意識レベルの低下のみの発作や、眼球の共同偏視を示すものなどが含まれる。痙攣兆候を伴う複雑部分発作には、一側顔面の痙攣などを示した症例が含まれる。発作で発病した 14 例中 8 例、発作以外で発病した 24 例中 21 例が、その後痙攣性の発作を呈しており、急性症候性発作以外の発病であってもその後の経過ではむしろ痙攣性の発作が出現しやすいことが分かる。

参考：

1. 高橋幸利、山崎悦子、脳炎に伴うけいれん、編集：兼本浩祐、山内俊雄、精神科臨床リュミエール 14、精神化領域におけるけいれん・けいれん様運動、p144-150. 東京、中山書店.

資料8. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症（NHALE）のMRI拡散強調画像（DWI） -20090816- （岩手医科大学佐々木真理先生監修）

A. ディスプレーでの標準化表示・評価法

1. 装置コンソールやDICOM画像表示端末上で、 b_0 （ビーゼロ）画像（DWIと同時に取得されるEPI T2強調画像）における正常脳実質（視床など）のIntensityを測定し、 SI_{b_0} とする。
2. DWI画像ディスプレイのウィンドー幅を SI_{b_0} とし、ウィンドーレベルを $0.5 \times SI_{b_0}$ とする。
3. 小児ではADCが大きいので、ウィンドーレベルは $0.6 \times SI_{b_0}$ 程度とする。

注意点

- 施設や操作者（技師・医師）によりウィンドー幅やレベルが異なるため、誤った判断になる可能性があるため、標準化した方法でDWI画像を表示・判定する。
- 低磁場機器のDWI画像は評価しないほうが良い。1.5T以上の機器で判断する。
- DWIは正常者でも高信号となる部位があり、側頭葉内側部、前頭葉内側部、島は高信号に出やすい。
- DWI高信号病変であっても、SPECTなどで血流増加した部位は、けいれん重積等を反映した病変である可能性がある。

B. NHALEのMRI拡散強調画像（DWI）の特徴

1. 両側あるいは片側の内側側頭葉（海馬など）に淡いADCの低下を示すDWI高信号病変が出現することが特徴である（図1-4、7）。
2. 特徴的病変が出現しない症例が多く、我々の典型的臨床症状を示したNHALE14例の内2例（14.3%）に典型的な側頭葉内側部のDWI高信号病変出現が確認された（表1）。
3. 典型的DWI所見が出たのは、0～1病日と早期であった。所見出現時期については今後症例を増やして検討する必要がある（表1）。
4. 一過性脳梁膨大部所見が典型的臨床症状のNHALE 14例中2例（14.3%）に見られた（表1）。

注意点

- 新皮質のDWI高信号病変：NHALEを疑われた症例の中に、新皮質のDWI高信号病変が見られた症例が3例あったが、2例はNHALEではない症例で発作重積型の脳炎症例（図5）、認知症あるいはposterior reversible encephalopathy syndrome（PRES）と思われる症例であった。1例は臨床症状がNHALEではあるが、微小血栓症の合併によるDWI高信号病変と推定された。新皮質のDWI高信号病変はNHALEの特異的所見ではないと思われる。
- 側頭葉内側部のDWI高信号病変：再発性脳炎に見られた側頭葉内側部のDWI高信号病変（図6）はNHALEのものに似るが、NHALEとは異なりADCの低下がなく、ADCの低下の確認が重要である。

画像標準化検討の参考：

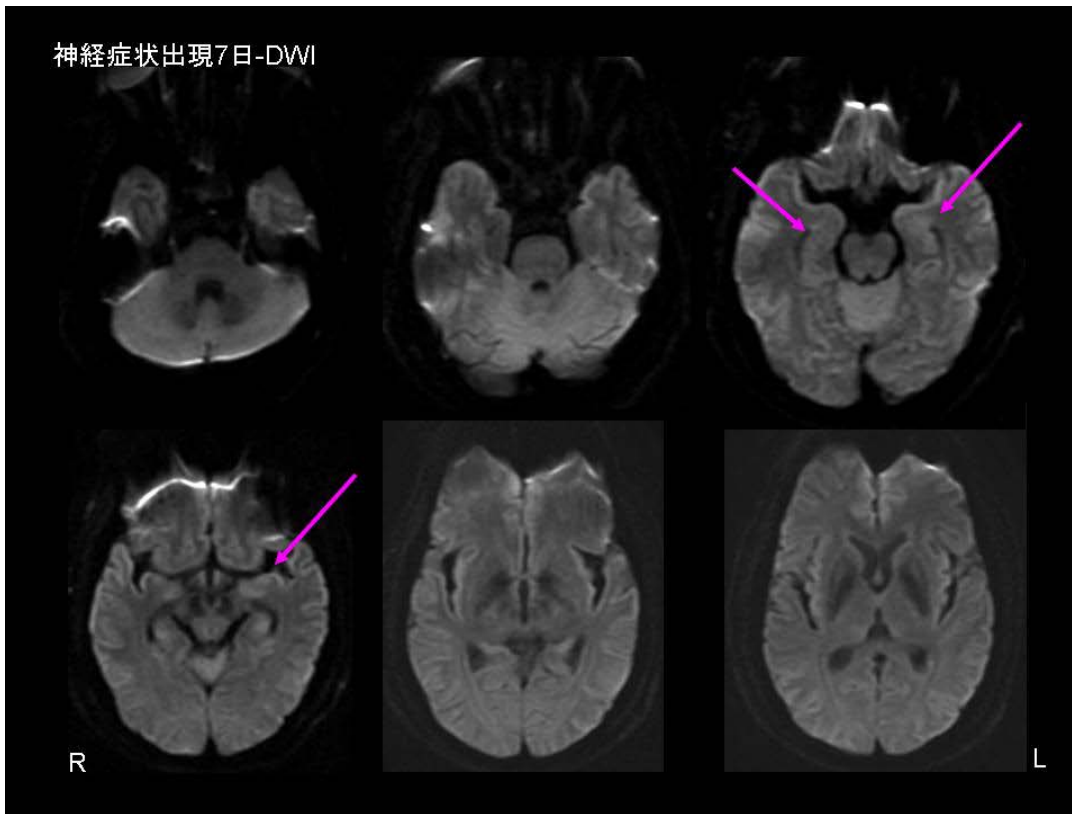
- 厚生労働省平成17年度循環器病研究委託費17公-3急性期脳梗塞におけるCT, MRI検査の標準化に関する研究班、<http://asist.umin.jp/>
- Sasaki M, Ida M, Yamada K, Watanabe Y, Matsui M. Standardizing Display Conditions of Diffusion-weighted Images Using Concurrent b_0 Images: A Multi-vendor Multi-institutional Study. Magn Reson Med Sci 2007; 6: 133-137.

表 1. 検討 17 症例の DWI 所見のまとめ (NHALE またはその辺縁群の脳炎を疑われて DICOM 画像を供与された 17 例を検討)

症例 番号	抗 GluRε2 抗体	タイ プ	性	発病 (歳)	臨床特 徴	発病関連因 子	初発神経症 状	画像 病変 出現 病日	画像変化	ADC	備考
1	A+	TTT	男	58.0	ALE	発熱	歩行障害	7	左右側頭葉内側部わずかに高信号(図 1)	低下 (図 2)	
2	A2+	TTT	女	36.0	ALE	発熱	異常言動	1	左海馬に一致した高信号(図 3)	低下 (図 4)	
3	A+	AA	男	78.0	発作重 積型	頭痛	視覚性要素 のてんかん 発作	1	右後頭葉から頭頂葉に浮腫状病変：て んかん重積による病変(図 5)	低下 (図 5)	てんかん重積による血流増加 変化は DWI でも FLAIR でも高信 号となるので、DWI と FLAIR で は区別がつかない
4	A-	ATA	男	77.0	再発性 脳炎	なし	意識障害	1	左側頭葉内側部から側頭極にかけて 高信号病変(図 6)	正常 (図 6)	ADC 正常で、拡散低下のない症 例
5	A2+	TA	男	66.0	ALE	発熱	異常言動	5	右側頭葉・後頭葉の皮質・皮質下に高 信号あり		DWI は微小血栓による病変の可 能性、ALE だが海馬病変がない 症例
6	A-	TA	男	75.0	認知症	白内障手術	認知症症状	7	両側前頭葉内側に高信号域、海馬正常	低下	PRES と思われる症例
7	A+	TN	男	38.0	ALE	発熱	異常言動	10	脳梁膨大部腫張と高信号、海馬は正常	低下	一過性脳梁膨大部所見の症例
8	A2+	TN	女	18.0	ALE	卵巣奇形腫	異常言動	11	脳梁膨大部病変		一過性脳梁膨大部所見の症例
9		TN	男	25.0	ALE	頭痛	異常言動	29	異常所見なし		偽陽性とされた症例
10	A+	TN	女	64.0	ALE	なし	物忘れ	-	2 病日異常所見なし		
11	A2+	TN	女	36.0	ALE	発熱	異常言動	-	10 病日異常所見なし		
12	A+	TN	女	18.0	ALE	発熱	異常言動	-	急性期・回復期異常所見なし		
13	A2+	TN	男	32.0	ALE	発熱	異常言動	-	6 病日異常所見なし		
14	A+	TN	女	45.0	ALE	なし	異常言動	-	27 病日異常所見なし		
15	A+	TN	女	21.0	ALE	発熱	異常言動	-	0 病日異常所見なし		
16	A2+	TN	男	29.0	ALE	頭痛	異常言動	-	6 病日異常所見なし		
17	A+	TN	男	12.0	ALE	喘息ステロ イド治療	異常言動	-	3 病日異常所見なし		

抗 GluRε2 抗体：A2+、髄液・血清とも陽性；A+、髄液のみ陽性、A-、血清のみ陽性。タイプ：TTT、臨床症状典型的+DWI 典型的+ADC 典型的；AA、臨床症状非典型的
+DWI 非典型的；ATA、臨床症状非典型的+DWI 典型的+ADC 非典型的；TA、臨床症状典型的+DWI 非典型的；TN、臨床症状典型的+DWI 正常範囲。ALE, acute limbic
encephalitis. Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES.

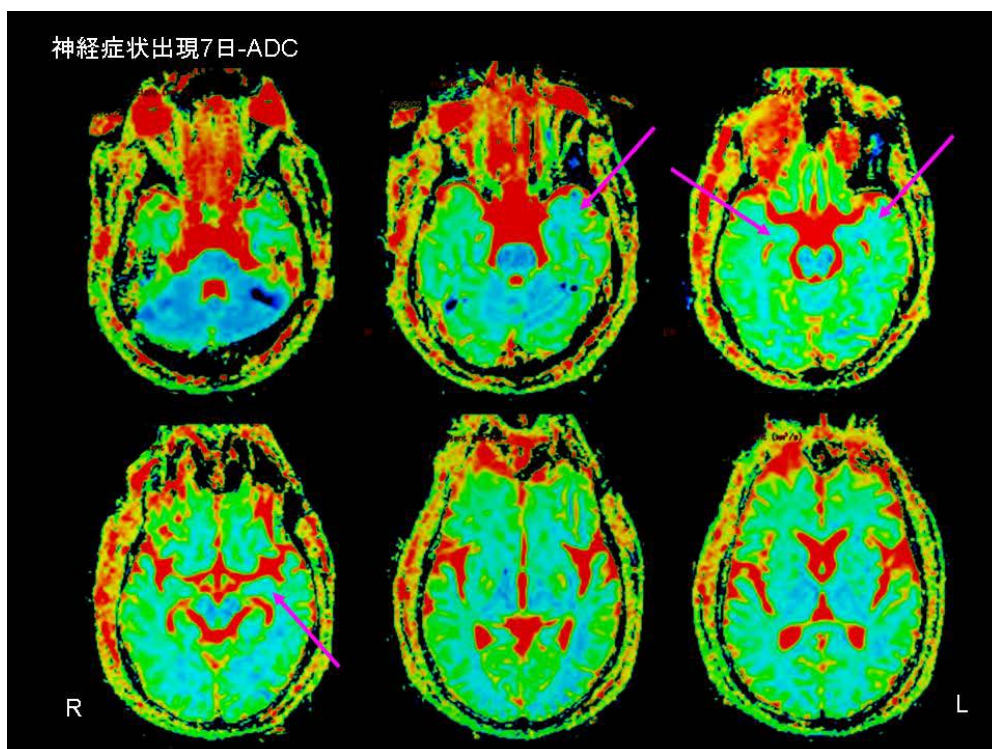
症例 1：典型的 NHALE



右

左

図 1. 症例 1 の DWI 画像. 左右側頭葉内側部にわずかに高信号病変を認める. 小脳失調があり、小脳虫部なども高信号になっている。

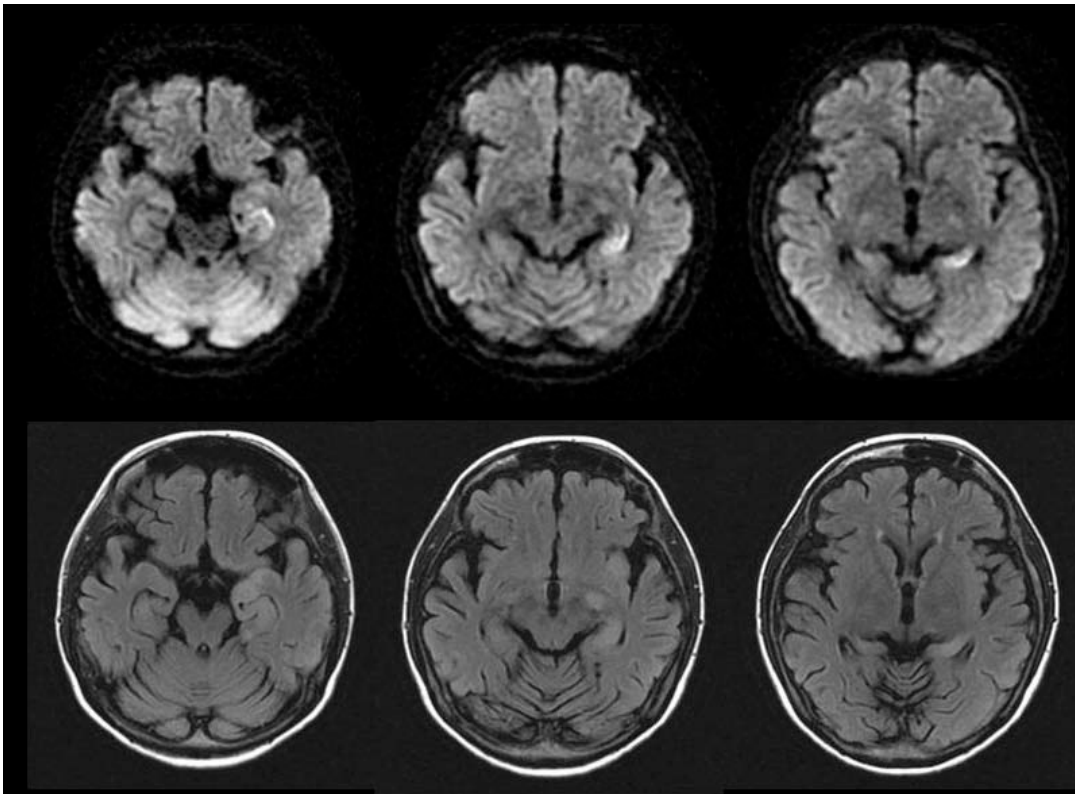


右

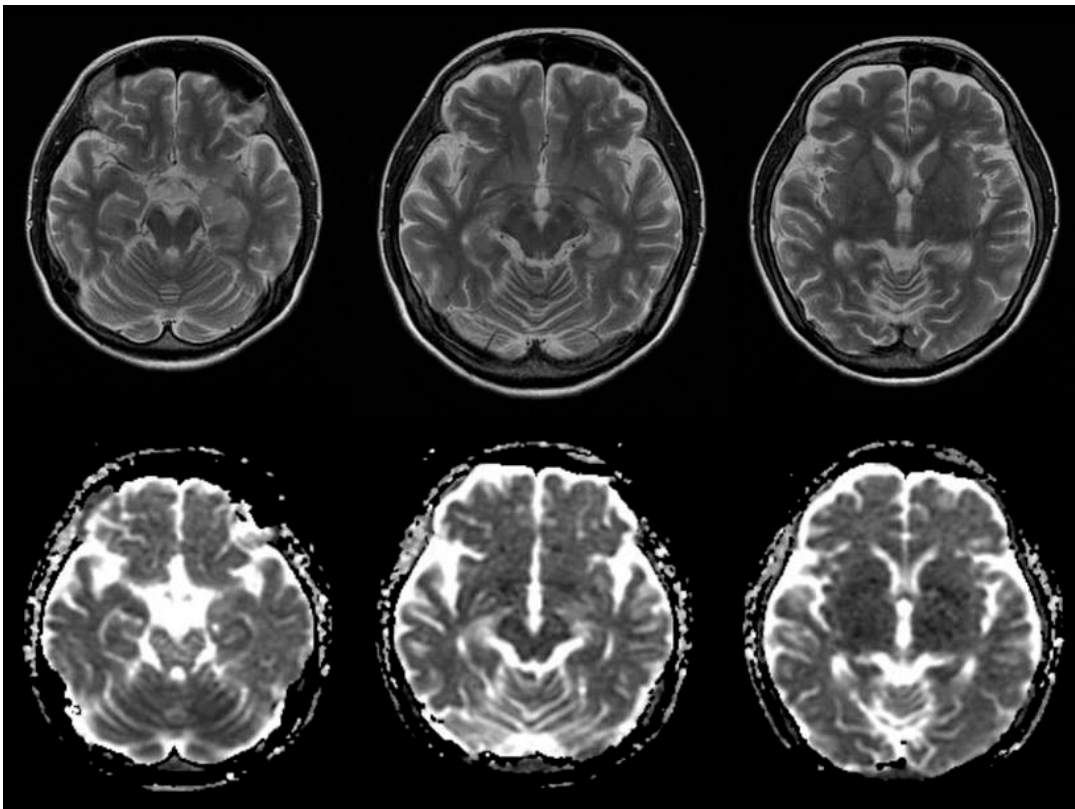
左

図 2. 症例 1 の ADC マップ. DWI でみられたわずかな高信号病変は、ADC が低下している。

症例 2：典型的 NHALE

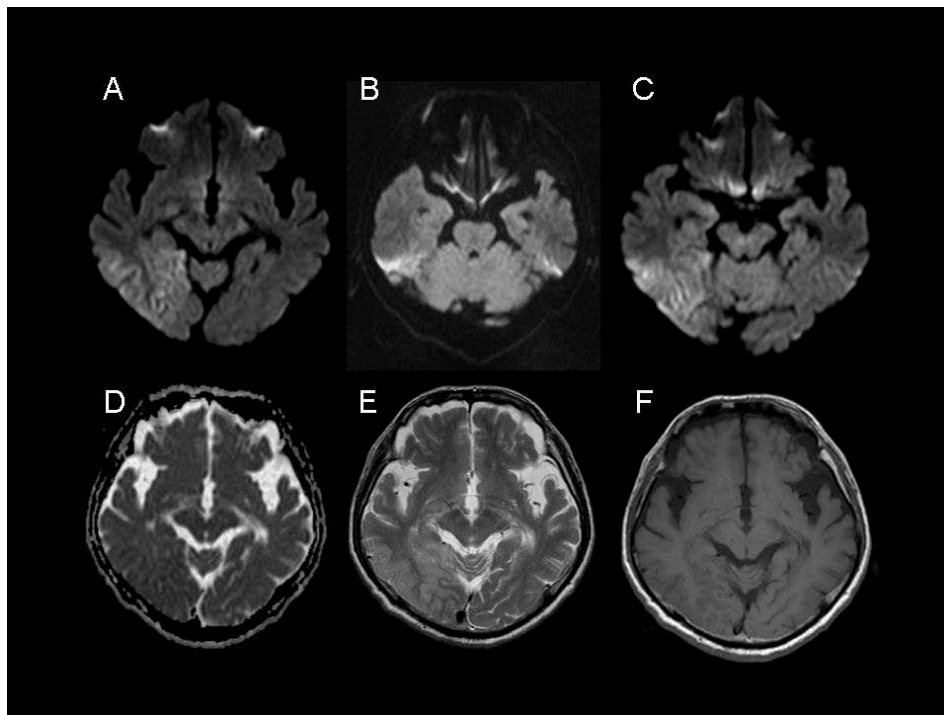


右 左
図 3. 症例 2 の DWI 画像（上段）FLAIR 画像（下段）. 左海馬に高信号病変を認める.



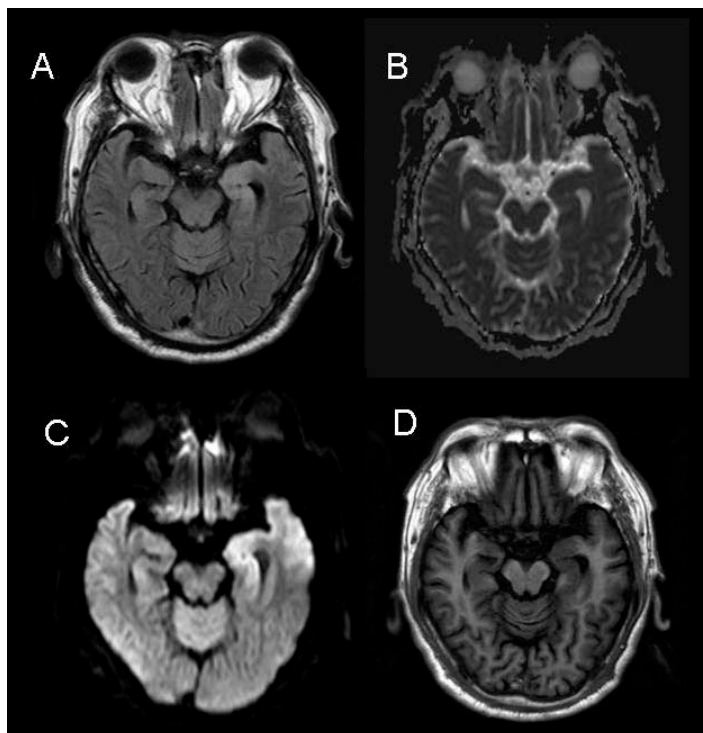
右 左
図 4. 症例 2 の T2 強調画像（上段）ADC マップ（下段）. 左海馬に T2 高信号病変、ADC の低下を認める.

症例 3 : 発作重積発病の脳炎症例



右 左
図 5. 症例 3 の MRI. A-C, DWI 画像 ; D, ADC マップ ; E, T2 強調画像 ; F, T1 強調画像.
右後頭葉皮質などに DWI 高信号病変があり、その部位の ADC の軽度低下、T2 高信号が見られるが、
海馬には DWI 高信号病変は認めない。

症例 4 : 再発性脳炎



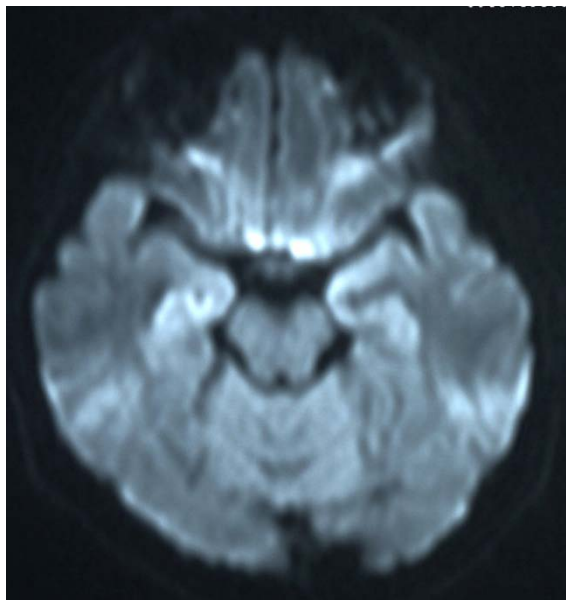
右 左
図 6. 症例 4 の MRI. A, FLAIR 画像、B, ADC マップ ; C, DWI 画像 ; D, T1 強調画像.
左海馬に DWI 高信号病変を認めるが、ADC の低下はない。

症例18 : 軽症NHALE

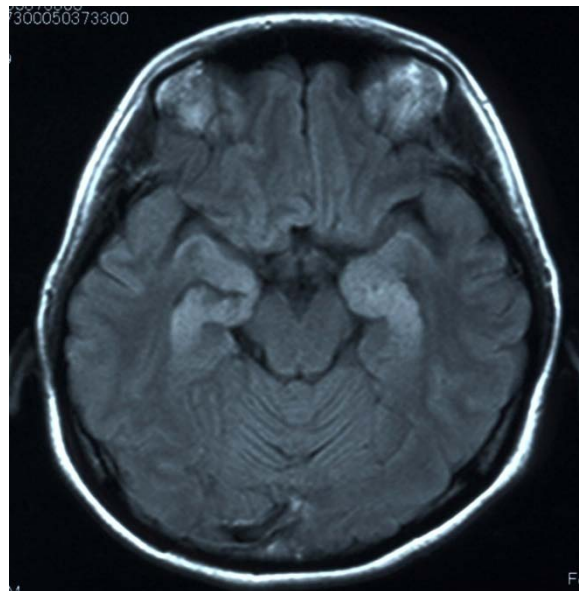
(DICOM 画像は供与されていない)

感冒症状後、記憶障害で発病した NHALE (42 歳、女性)、抗 GluR2 抗体は血清で陽性。

A. DWI



B. FLAIR



右

図 7. 症例 18 の MRI. A、DWI 画像、B、FLAIR 画像
両側海馬に DWI・FLAIR 高信号病変を認める。

資料 9. NMDA 型 GluR 構造と抗 GluR ϵ 2 (NR2B) 抗体 -20100729-

A. 検討対象：非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症 (NHALE)

急性脳炎・脳症関連 369 症例から、腫瘍合併例、再発例、慢性例、膠原病合併例、インフルエンザ脳症、単純ヘルペスウイルス PCR 陽性例などを除き、辺縁系症状 (表 1) で神経症状が始まった 15 歳以上の NHALE 91 例について検討した結果を示す。

表 1. 辺縁系症状

表 1. 急性辺縁系脳炎の定義

- ・明らかな意識障害出現前の急性期初期に
- ・辺縁系症状 (1-4) のいずれかひとつを示し、
- ・その後、急性に脳炎症状が経過した症例

辺縁系症状

1. 精神症状等

行動異常、思考減裂、興奮状態、幻聴、幻臭、精神運動
興奮状態、統合失調症状、せん妄、性欲亢進、など

2. 記憶障害

3. 見当識障害

4. 感情障害

高橋幸利, 他, 脳炎における抗 GluR 抗体の意義, 第 48 回日本神経学会総会シンポジウム (SY-3) 神経疾患と自己抗体

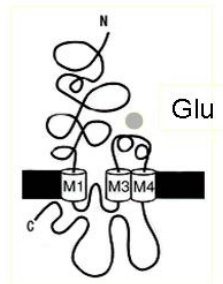
B. NMDA 型グルタミン酸受容体 (GluR) の構造

NMDA 型 GluR は、必須となる GluR ζ 1 (NR1) と、GluR ϵ 1- ϵ 4 (NR2A-2D) あるいは GluR χ 1, χ 2 (NR3A, 3B) といったサブユニット (図 1-A) が 4 つ会合した 4 量体 (複合体) 構造をとり (図 1-B)、イオンチャネルとして機能しているが、複数のサブユニット会合パターンがあるとされている (図 1-C)。個々のサブユニットは、細胞外にある N 末から 4 つの膜領域を経て、細胞質側に C 末が存在する共通構造をとっている (図 1-A、図 2)。

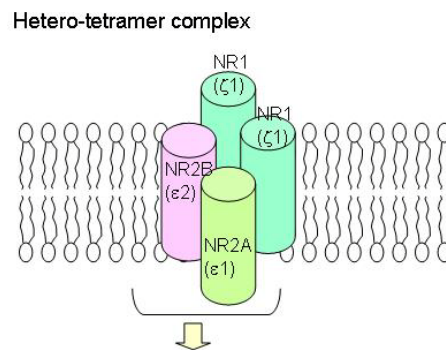
C. NMDA 型 GluR の分類

イオンチャネル型 GluR には 18 種類のサブユニットがあり、分子多様性が存在し、中枢神経系内の早い興奮性シナプス伝達の中心的役割を担っている重要な分子である。マウスの遺伝子解析からの命名は GluR ζ 1, GluR ϵ 1-4 などと呼ばれ、ラットの遺伝子解析からの命名は NR1, NR2A-2D などと呼ばれるが、人、マウス、ラットの遺伝子は相同性が非常に高い (表 2)。

A. サブユニットの構造



B. サブユニットの会合によるチャネル構造



C. サブユニットの会合パターン

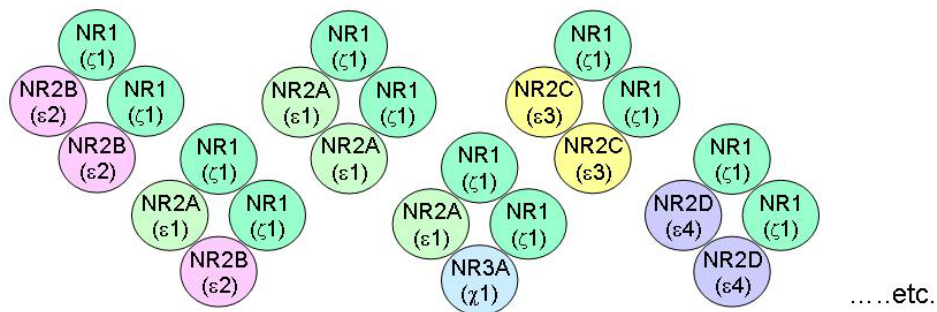


図 1. NMDA 型グルタミン酸受容体 (GluR) の構造-1-

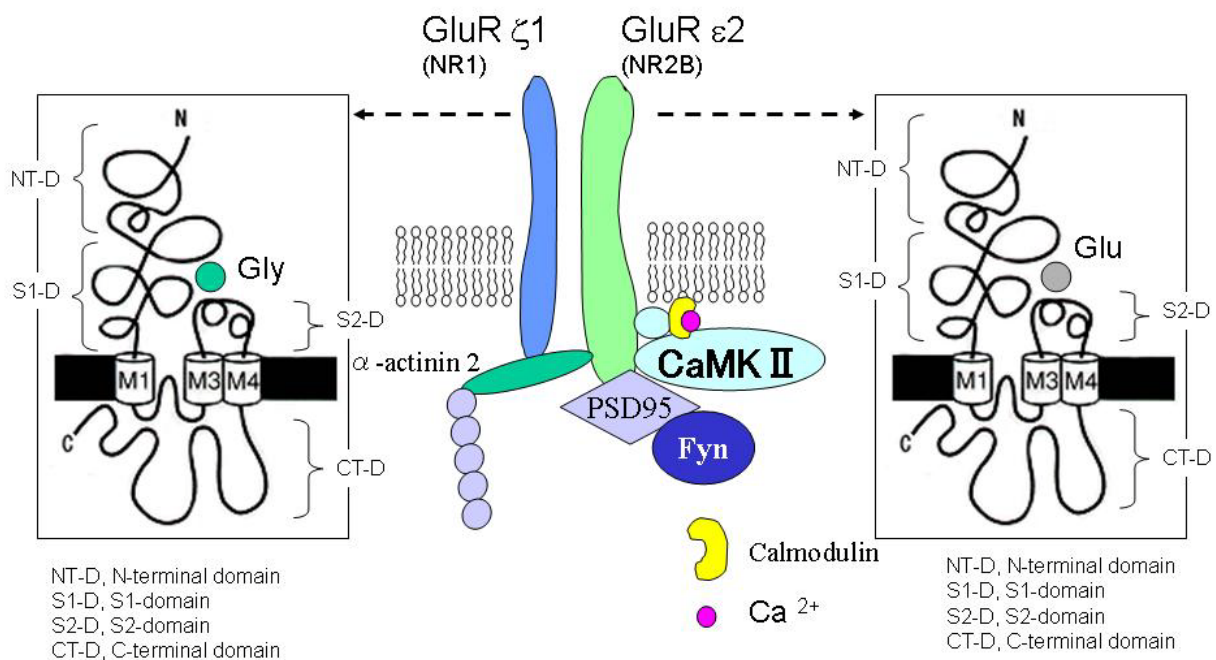


図 2. NMDA 型グルタミン酸受容体 (GluR) の構造-2-

表2. グルタミン酸受容体の多様性

Subfamilies	サブユニット		シナプス 可塑性*	記憶学 習†	神経パター ン形成‡	自発運動¶	発現部位
	マウス	ラット					
AMPA GluR α	$\alpha 1-\alpha 4$	GluR1- GluR4					
Kainate GluR β GluR γ	$\beta 1-\beta 3$ $\gamma 1, \gamma 2$	GluR5-GluR7 KA1, KA2					
NMDA	$\epsilon 1$	NR2A	○	○			びまん性
GluR ϵ	$\epsilon 2$	NR2B	○		○		前脳
	$\epsilon 3$	NR2C					小脳顆粒細胞
	$\epsilon 4$	NR2D				○	視床、脳幹
	GluR ζ	NR1					びまん性
GluR χ	$\chi 1$	NR3A					
	$\chi 2$	NR3B					
GluR δ	$\delta 1$	$\delta 1$					内耳有毛細胞
	$\delta 2$	$\delta 2$					小脳プルキンエ細胞

* LTP †Morris water maze ‡Brainstem trigeminal complex ¶Open field test

D. 抗 GluR $\epsilon 2$ 抗体の測定

抗 GluR $\epsilon 2$ 抗体の測定は、NIH3T3 細胞中に遺伝子組み換えにて発現させた GluR $\epsilon 2$ (NR2B) の全長蛋白を抗原として行っている (図 3)。抗原を含む NIH3T3 細胞ホモジネートをポリアクリルアミド電気泳動 (PAGE) し、ニトロセルロース膜に転写した。ニトロセルロース膜を髄液などの検体と反応させた後、2 次抗体を用いて抗体の有無を判定した (イムノブロット法)。エピトープ解析は、N 末 (NT2)、M3-4 ドメイン、C 末 (CT1) のペプチドを合成し、それらの合成ペプチドを抗原として ELISA 法により測定した。

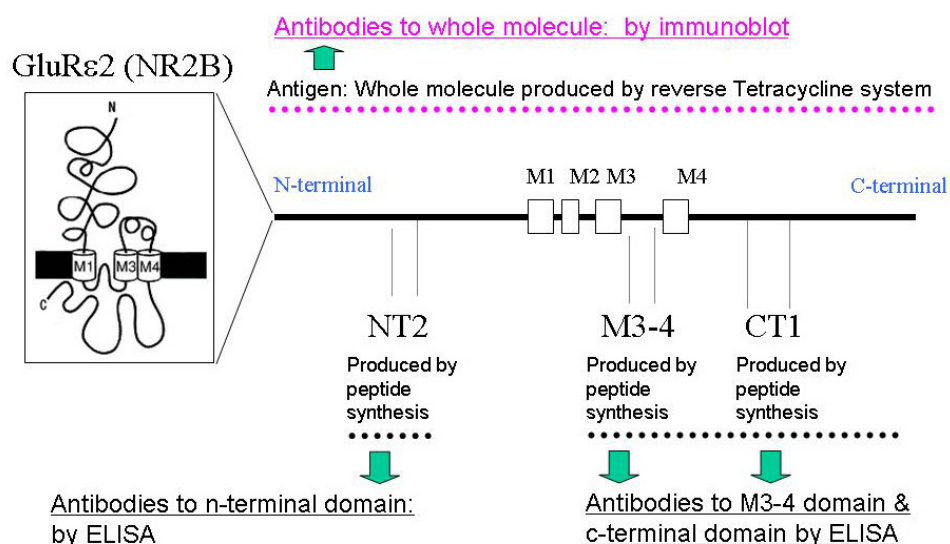


図 3. 抗 GluR $\epsilon 2$ 抗体の抗原と測定法

E. NHALE と抗 GluR ϵ 2 抗体

血清中抗 GluR ϵ 2 抗体 (IgG または IgM) は、急性期から慢性期において NHALE の約 60%に見られ、髄液中抗 GluR ϵ 2 抗体は急性期の約 50%、回復期の約 40%、慢性期の約 30%の症例に見られ、陽性率は次第に低下した (図 4-C)。髄液中の抗 GluR ϵ 2 抗体は急性期でもかなり早い時期に出現した。

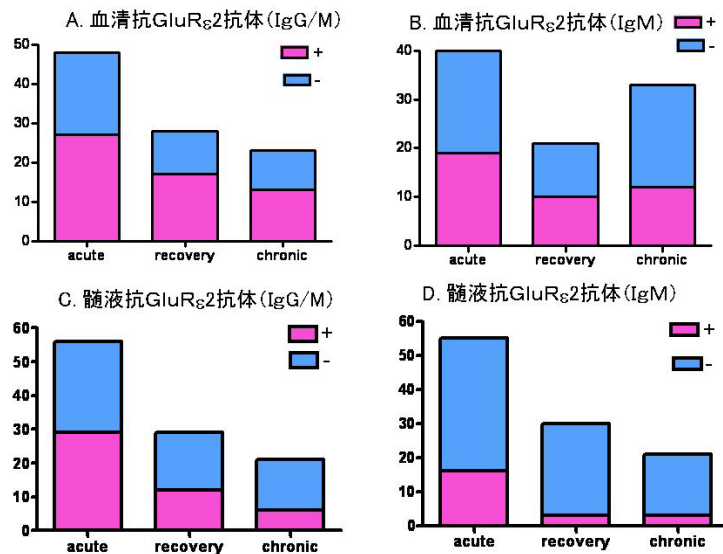
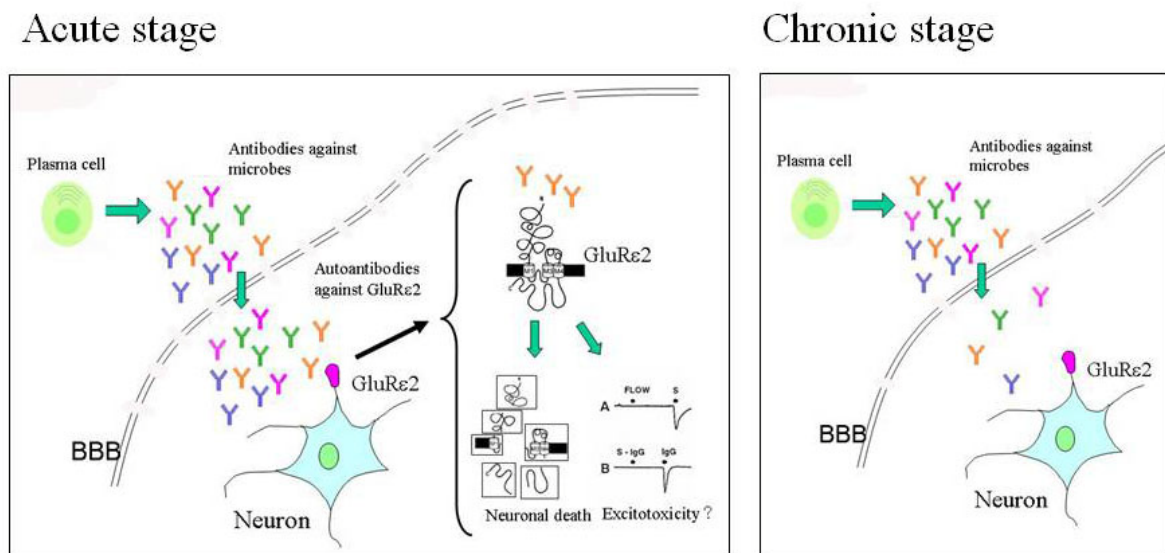


図 4. 全長 GluR ϵ 2 分子を抗原とする抗 GluR ϵ 2 抗体

F. まとめと考察

血液中にできた抗 GluR ϵ 2 抗体は、血液脳関門の破綻などにより中枢神経系に至り、何らかの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の濃度が低下、症状回復する可能性を考えている (図 5)。

髄液抗 GluR ϵ 2 抗体は NHALE の診断マーカーではなく、ラスマッセン症候群などの自己免疫が関与する疾患でも検出され、GluR 自己免疫の関与を示唆する病態マーカーである。



高橋幸利、他、ラスマッセン脳炎と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎、臨床神経学、2008; 48: 163-172.

図 5. 抗 GluR ϵ 2 抗体と NHALE の病態生理

参考：NMDA 型 GluR に対する抗体の分類

NMDA 型 GluR が 4 つのサブユニットから成る多様性を有する複合体構造のため、抗 NMDA 受容体に対する抗体という場合、多種の抗体が含まれる (図 6)。抗体検出に用いる抗原から分類すると、A. 2 種以上のサブユニットからなる NMDA 受容体複合体を抗原として検出する抗体、B. NMDA 受容体複合体を構成する個々のサブユニットを抗原として検出する抗体に大別される。A は Dalmau らの卵巣奇形腫を伴う傍腫瘍性辺縁系脳炎 (NHLE-OT) で報告された NMDA 受容体複合体を認識する抗体で、日本では“抗 NMDA 受容体抗体”と呼ばれてきた。NMDA 受容体複合体ではなく、NMDA 受容体複合体の各サブユニットを認識する抗体 (B) も NMDA 受容体を認識する抗体であり、GluR ϵ 2 (NR2B) 全長蛋白を抗原とする抗 GluR ϵ 2 抗体も広義の抗 NMDA 受容体抗体とした。A、B あわせて“広義の抗 NMDA 受容体抗体”と呼び、Dalmau 抗体は抗 NMDA 受容体複合体抗体 (狭義の抗 NMDA 受容体抗体) とした。Dalmau らは NMDA 受容体複合体のエピトープを NR1 (N 末側 25-380 アミノ酸) にあると考えているようである。

A) NMDA受容体複合体に対する抗体(狭義の抗NMDA受容体抗体)

- ① [GluR ζ 1 (NR1)+GluR ϵ 1(NR2A)]を抗原とする抗体
- ② [GluR ζ 1 (NR1)+GluR ϵ 2(NR2B)]を抗原とする抗体

B) NMDA受容体の各サブユニットに対する抗体

・全長サブユニットを抗原とする抗体

- ③抗 GluR ϵ 2 (NR2B) 抗体

・サブユニットの各ドメインを抗原とする抗体

- ④抗 GluR ζ 1 (NR1)-NT抗体
- ⑤抗 GluR ζ 1 (NR1)-CT抗体
- ⑥抗 GluR ϵ 2 (NR2B)-NT抗体
- ⑦抗 GluR ϵ 2 (NR2B)-M3-4抗体
- ⑧抗 GluR ϵ 2 (NR2B)-CT1抗体

Methods

- ①②: Immuno-cytochemistry
- ③: Immuno-blot
- ④-⑧: ELISA

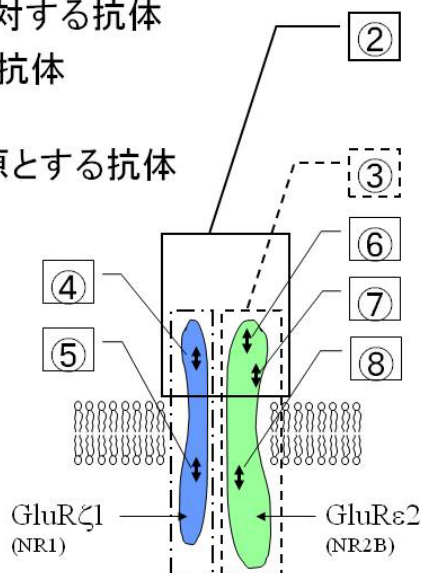


図 6. 抗 NMDA 受容体抗体の分類

参考文献：

1. Y. Takahashi, et al. Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. Neurology 2003; 61(7): 891-896. (測定方法など)
2. Dalmau J, et al., Paraneoplastic Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis Associated with Ovarian teratoma, Ann Neurol 2007; 61: 25-36. (NHLE-OT での Dalmau の抗 NMDA 受容体複合体抗体)
3. 高橋幸利、他、ラスムッセン脳炎と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎、臨床神経学、2008; 48: 163-172.
4. 高橋幸利、他、急性辺縁系脳炎・脳症と NMDA 型グルタミン酸受容体、臨床神経学、2008; 48: 926-929. (NHLE-OT)
5. 高橋幸利、他、3. 抗 GluR 抗体と脳炎、神経内科、2008; 69: 350-358.
6. 高橋幸利、他、免疫性神経疾患: 最近の進歩、NMDA 型グルタミン酸受容体と神経疾患、Neuroimmunol. 2009; 17(2): 245-255.
7. 高橋幸利、他、急性脳炎のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明、編集: 鈴木則宏、他、Annual Review 神経 2010、p85-93、東京、中外医学社、2010 年 1 月.

資料 10. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症における髄液サイトカイン解析-20100728-

A. 検討対象

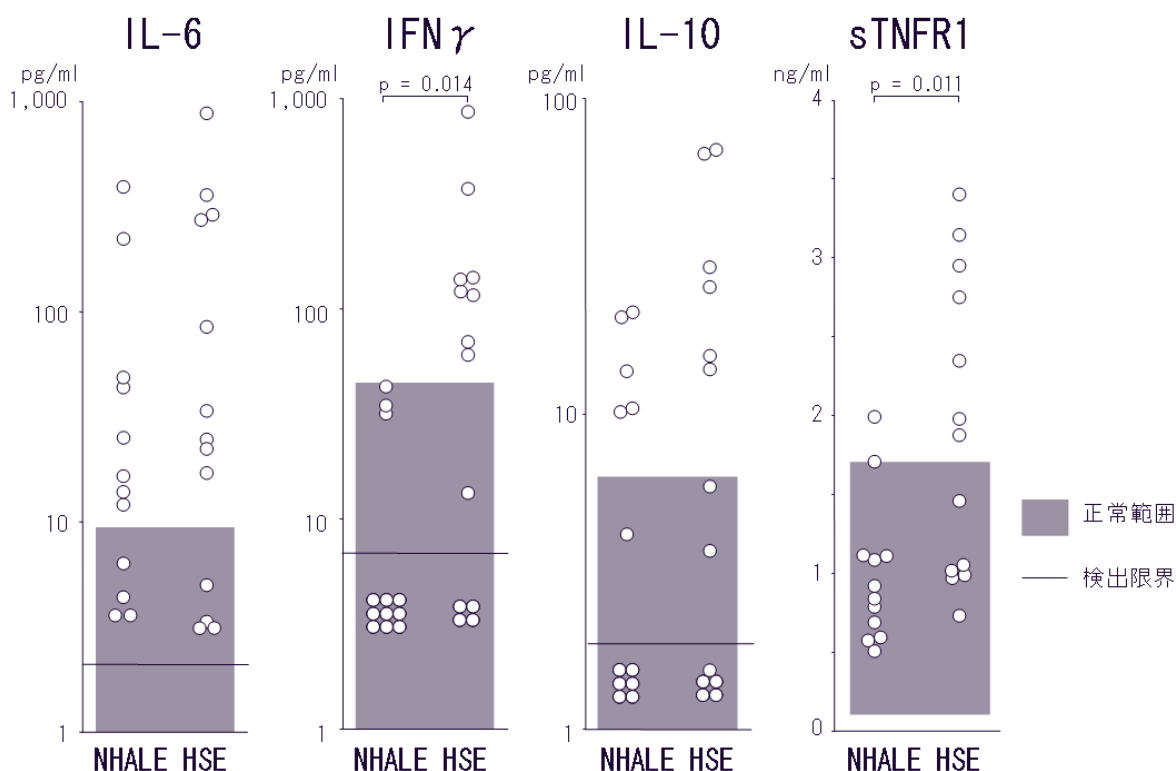
非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症 (NHALE) 12 例と、疾患コントロール群として単純ヘルペス脳炎 (HSE) 13 例について髄液サイトカイン解析の結果を示す。

B. 髄液サイトカインの測定方法

急性期に採取し凍結保存した髄液検体を用い、interferon γ (IFN γ)、tumor necrosis factor- α (TNF- α)、interleukin-2 (IL-2)、IL-4、IL-6、IL-10 を cytometric bead array で、soluble TNF receptor 1 (sTNFR1) を ELISA 法で測定した。

C. NHALE と HSE の髄液サイトカインプロファイル

NHALE 群の IL-6、IL-10 および HSE 群の IL-6、IL-10、IFN γ 、sTNFR1 値は非感染性非炎症性神経疾患(コントロール群)に比して有意に高値だった。NHALE 群と HSE 群の比較では、IFN γ 、sTNFR1 値が後者で有意に高値だった (IFN γ : $p = 0.014$; sTNFR1: $p = 0.011$)。IL-6、IL-10 値は両群間で有意差を認めなかった。TNF- α 、IL-2、IL-4 値は両群とも有意な上昇を認めなかった。



D. 考察

両者とも炎症性サイトカインである IL-6 と抗炎症性サイトカインである IL-10 の有意な上昇を認め、中枢神経系内での炎症の存在を示唆した。ウイルスの中枢神経系への直接侵襲であるウイルス性髄膜炎や HSE では髄液中 IFN γ の上昇を高頻度に認めるが、ウイルスの中枢神経系への直接侵襲ではないインフルエンザ脳症、溶血性尿毒症症候群脳症、急性散在性脳脊髄炎、けいれん重積型急性脳症などにおいて、髄液中 IFN γ の上昇がないことを報告しており、NHALE はウイルス主体の病態でないことが示唆された。組織障害性の強い炎症性サイトカインである TNF- α の真の生物学的活性

を示すとされる sTNFR1 値は画像上も組織破壊が顕著な HSE 群で上昇し、NHALE 群では上昇を認めなかった。NHALE 群で髄液 sTNFR1 値の上昇を認めなかったことは組織破壊が顕著でないことを示唆し、HSE 群に比し予後が良好なこととの関連が考えられた。

参考文献：

1. Asaoka K, Shoji H, Nishizaka S, Ayabe M, Abe T, Ohori N, Ichiyama T, Eizuru Y. Non-herpetic acute limbic encephalitis: cerebrospinal fluid cytokines and magnetic resonance imaging findings. *Intern Med* 2004; 43: 42-8.
2. Ichiyama T, Hayashi T, Furukawa S. Cerebrospinal fluid concentrations of soluble tumor necrosis factor receptor in bacterial and aseptic meningitis. *Neurology* 1996; 46: 837-8.
3. Matsubara T, Matsuoka T, Katayama K, Yoshitomi T, Nishikawa M, Ichiyama T, Furukawa S. Mononuclear cells and cytokines in the cerebrospinal fluid of echovirus 30 meningitis patients. *Scand J Infect Dis* 2000; 32: 471-4.
4. Ichiyama T, Maeba S, Suenaga N, Saito K, Matsubara T, Furukawa S. Analysis of cytokine levels in cerebrospinal fluid in mumps meningitis: comparison with echovirus type 30 meningitis. *Cytokine* 2005; 30: 243-7.
5. Ichiyama T, Shoji H, Kato M, Sawaishi Y, Ozawa H, Matsubara T, Furukawa S. Cerebrospinal fluid levels of cytokines and soluble tumor necrosis factor receptor in acute disseminated encephalomyelitis. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 133-7.
6. Ichiyama T, Morishima T, Isumi H, Matsufuji H, Matsubara T, Furukawa S. Analysis of cytokine levels and NF- κ B activation in peripheral blood mononuclear cells in influenza virus-associated encephalopathy. *Cytokine* 2004; 27: 31-7.
7. Ichiyama T, Suenaga N, Kajimoto M, Tohyama J, Isumi H, Kubota M, Mori M, Furukawa S. Serum and CSF levels of cytokines in acute encephalopathy following prolonged febrile seizures. *Brain Dev* 2008; 30: 47-52.
8. Shiraishi M, Ichiyama T, Matsushige T, Iwaki T, Iyoda K, Fukuda K, Makata H, Matsubara T, Furukawa S. Soluble tumor necrosis factor receptor 1 and tissue inhibitors of metalloproteinases-1 in hemolytic uremic syndrome with encephalopathy. *J Neuroimmunol* 2008; 196: 147-52.
9. Ichiyama T, Hayashi T, Nishikawa M, Furukawa S. Cerebrospinal fluid levels of soluble tumor necrosis factor receptor in acute encephalitis. *J Neurol* 1996; 243: 457-60.
10. Ichiyama T, Nishikawa M, Yoshitomi T, Hayashi T, Furukawa S. Tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β and interleukin-6 in cerebrospinal fluid from children with prolonged febrile seizures. Comparison with acute encephalitis/encephalopathy. *Neurology* 1998; 50: 407-11.
11. Ichiyama T, Isumi H, Ozawa H, Matsubara T, Morishima T, Furukawa S. Cerebrospinal fluid and serum levels of cytokines and soluble tumor necrosis factor receptor in influenza virus-associated encephalopathy. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 59-61.
12. Ichiyama T, Shoji H, Takahashi Y, Matsushige T, Kajimoto M, Inuzuka T, Furukawa S. Cerebrospinal fluid levels of cytokines in non-herpetic acute limbic encephalitis: comparison with herpes simplex encephalitis. *Cytokine* 2008; 44: 149-153.

資料 11. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症 (NHALE) における血液脳関門機能 -20100728-

—血清 metalloproteinase-9 (MMP-9) と tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) の動態—

A. 検討対象

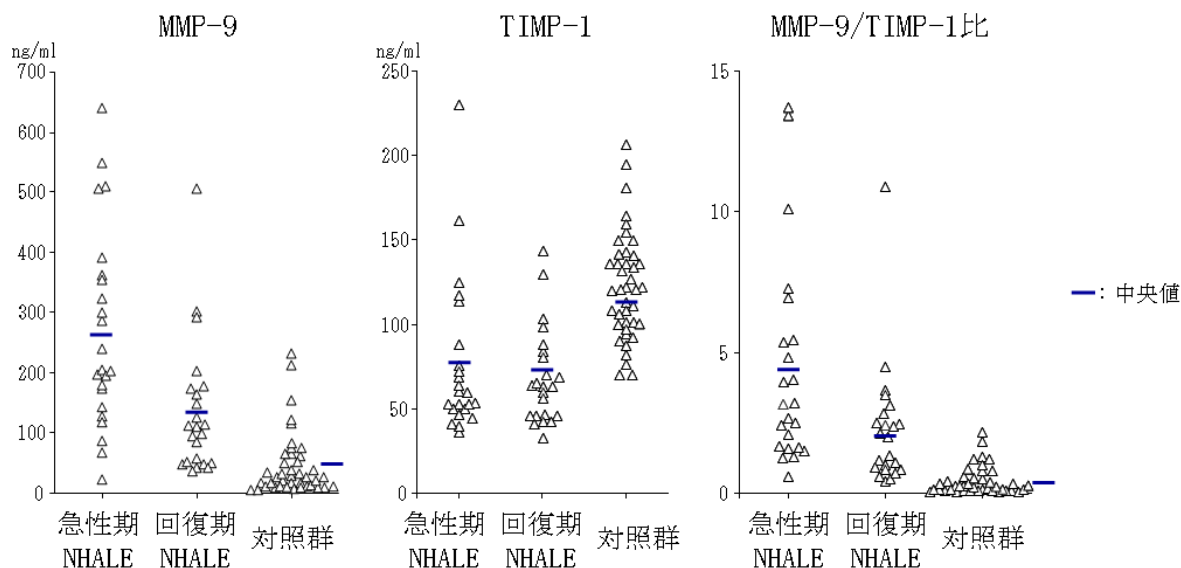
非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症 (NHALE) 23 例 (男性 6 例、女性 17 例; 15~79 歳、中央値 32 歳) と正常対照群として健康成人 41 例 (男性 5 例、女性 36 例; 15~78 歳、中央値 39 歳)。

B. 血清 matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) 及び tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) の測定

急性期および回復期 (21~247 病日、中央値 94 病日) における血清 MMP-9、TIMP-1 値を ELISA 法で測定した。

C. 血清 MMP-9 と TIMP-1 の動態

NHALE 群の急性期血清 MMP-9 値および MMP-9/TIMP-1 比は正常対照群に比し、有意に高値だった (ともに $p < 0.001$)。急性期血清 TIMP-1 値は正常対照群に比し、有意に低値だった ($p < 0.001$)。NHALE 群の回復期血清においても同様の傾向だった。NHALE 群の血清 MMP-9 値と MMP-9/TIMP-1 比は急性期に比し、回復期で有意に低下したが ($p = 0.004$, $p = 0.014$)、TIMP-1 値は有意差がなかった。



D. 考察

MMP-9 は脳の血管基底膜の主要構成成分であるコラーゲン IV を分解する。一方、TIMP-1 は MMP-9 活性を阻害する。従って血液脳関門に対し、MMP-9 は攻撃因子、TIMP-1 は防御因子である。NHALE 急性期での血清 MMP-9、MMP-9/TIMP-1 比高値および血清 TIMP-1 低値は血液脳関門機能の低下を示唆

した。血液脳関門機能の低下は末梢血中の免疫担当細胞の中樞神経系内への侵入を容易にし、中樞神経系内炎症を促進しやすい状態と考えられた。また急性期だけでなく回復期でも血清 MMP-9、MMP-9/TIMP-1 比高値および血清 TIMP-1 低値であり、血液脳関門機能の低下は長期間持続することが示唆された。

参考文献：

1. Ichiyama T, Takahashi Y, Matsushige T, Kajimoto M, Fukunaga S, Furukawa S. Serum matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in non-herpetic acute limbic encephalitis. J Neurol 2009; 256: 1846-1850.

資料 12. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症の神経病理所見-20100728-

A. MRI で大脳に異常のみられない症例の剖検脳での所見 (図 1)

1. 肉眼的には，大脳の表面や断面では明らかな異常はみられない。
2. ホルマリン固定パラフィン包埋切片でのヘマトキシリン・エオジン (H-E) 染色では，海馬 CA1 領域を含め大脳皮質の神経細胞の変性・壊死像は目立たない (図 1A)．海馬領域を中心に小血管周囲にリンパ球浸潤がみられるが (図 1B 矢印)，出現しているリンパ球はB細胞優位と報告されている。
3. 海馬領域を含め，大脳皮質や基底核にはC D68 陽性のマクロファージが多数出現しているが (図 1C)，同部位には GFAP (glial fibrillary acidic protein) 陽性の星状細胞の増生はほとんどない (図 1D)
4. IgG の沈着がみられるが，補体の沈着はないと報告されている (文献 4)．

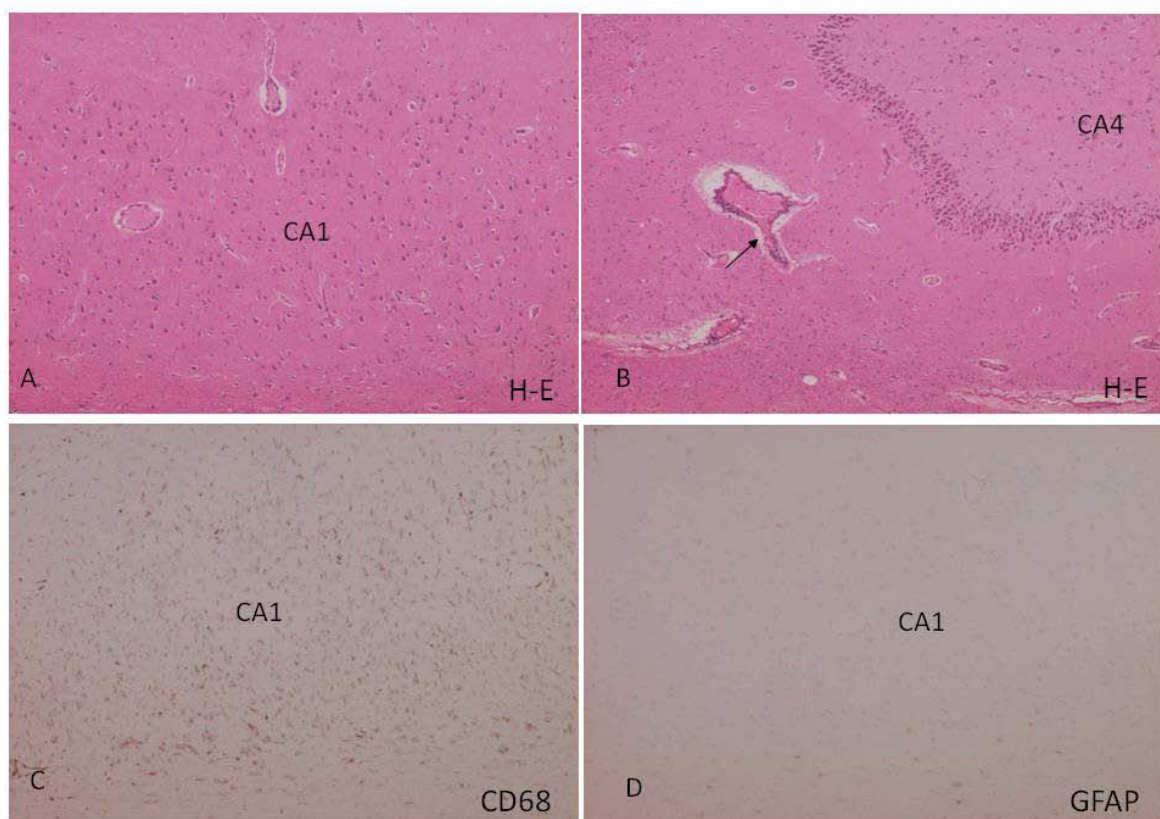


図 1. A-D : 海馬領域. A, C, D は隣接切片.

大脳，とくに海馬領域での広範なマクロファージの活性化と，小血管周囲の軽度のリン球浸潤が主な所見であり，神経細胞の変性・壊死像は目立たない.

B. MRI で辺縁系に病変がみられる症例の剖検例での所見(図 2)

1. 肉眼的には、大脳表面や割面では明らかな異常はみられない。
2. 海馬領域では CA1 領域を中心に神経細胞の変性・壊死像，星状細胞の増生（図 2A），小血管周囲の軽度のリンパ球浸潤がみられ，CD 68 陽性のマクロファージの浸潤も著明である（図 2B）。
3. その他 MRI で病変のみられた部位にも星状細胞の増生，CD 68 陽性のマクロファージの浸潤が多数みられる。

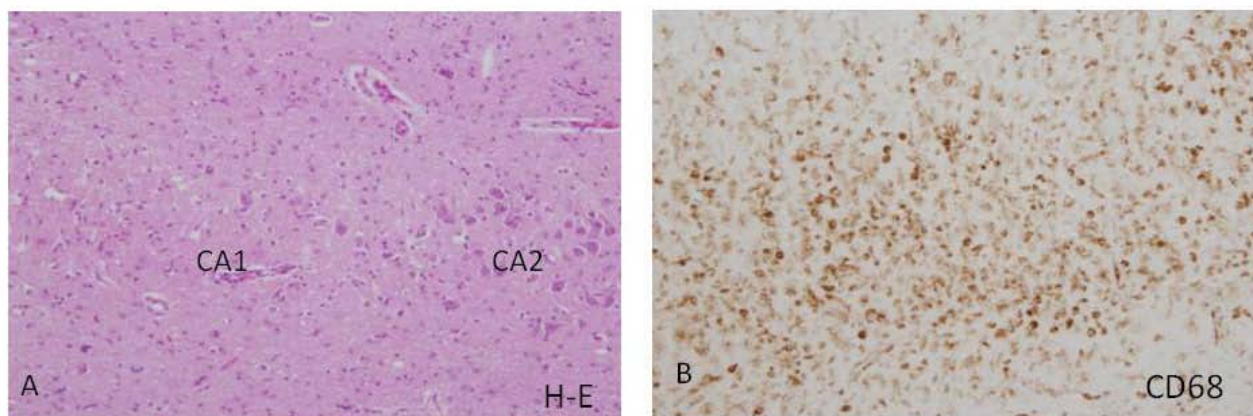


図 2. A と B は隣接切片。

比較的海馬の CA1 領域に局限した神経細胞の変性・壊死性病変，星状細胞の増生，CD 68 陽性のマクロファージの浸潤が主体である。CA2 領域の神経細胞は比較的良好に残存しており，海馬の虚血性病変との類似性がみられ，けいれん重積による影響も否定できない。

参考文献

- 1) Mochizuki Y, Mizutani T, Isozaki E, Ohtake T, Takahashi Y: Acute limbic encephalitis: A new entity? *Neurosci Lett* 2006; 394: 5-8.
- 2) Okamoto K, Yamazaki T, Banno H, Sobue G, Yoshida M, Takatama M: Neuropathological studies of patients with possible non-herpetic acute limbic encephalitis and so-called acute juvenile female non-herpetic encephalitis. *Intern Med* 2008; 47: 231-236.
- 3) Maki T, Kokubo Y, Nishida S, Suzuki H, Kuzuhara S: An autopsy case with non-herpetic acute limbic encephalitis (NHLE). *Neuropathology* 2008; 25: 521-525.
- 4) Tüzün E, Zhou L, Baehring JM, Bannikh S, Rosenfeld MR, Dalmau J: Evidence for antibody-mediated pathogenesis in anti-NMDAR encephalitis associated with ovarian teratoma. *Acta Neuropathol* 2009; 118: 737-743.

資料 13. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症の予後 -20090620-

A. 検討対象：非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症（NHALE）

抗 GluR 抗体測定目的で臨床情報ならびに血清・髄液などの検体送付を受けた急性脳炎・脳症関連 541 症例から、腫瘍合併例、再発例、慢性例、膠原病合併例、インフルエンザ脳症、単純ヘルペスウイルス PCR 陽性例などを除き、辺縁系症状で神経症状が始まった 15 歳以上の NPNHALE 86 例を対象とした。

B. 予後の判定方法

ADL 予後は Barthel score(20 点満点) (表 1) で、てんかん発作 (4 点満点)、精神症状 (2 点満点)、知的障害 (5 点満点)、記憶障害 (2 点満点)、運動障害 (3 点満点) の予後は、表に示すそれぞれのスコアで、急性期病院退院時あるいは最終観察時に評価した (表 2)。スコアが満点でない場合を後遺症ありとした。

C. 後遺症の実態

ADL 障害は 33.3%に、てんかん発作は 36.2%に、精神症状は 26.3%に、知的障害は 39.7%に、運動障害が 31.0%に見られ、これらの後遺障害の頻度は約 30%であった。一方、記憶障害は 63.2%に見られ、他の障害に比べて高頻度であった。(ヘルペス脳炎では 30-40%の症例が社旗復帰できるとされている)

障害の程度をスコアの平均 (平均±SD) (平均/満点%) で評価すると、ADL (20 点満点) = 17.8 ± 4.7 (89%)、てんかん発作 (4 点満点) = 3.4 ± 0.9 (85%)、精神症状 (2 点満点) = 1.7 ± 0.6 (85%)、知的障害 (5 点満点) = 4.1 ± 1.4 (82%)、記憶障害 (2 点満点) = 1.2 ± 0.8 (60%)、運動障害 (3 点満点) = 2.5 ± 0.9 (83%) であった。ADL 障害、てんかん発作、精神症状、知的障害、運動障害の程度は、約 80%程度のレベルに障害されているが、記憶は約 60%のレベルまで障害されており、成人 NHALE の後遺症では、記憶障害の頻度ならびに程度が、他の後遺症に比べて高度であることが特徴である。

表1. Barthel index|による基本的ADL評価

合計20点満点

機能	各スコアと状態					
1. 排便	0	失禁・おむつ	1	ときどき失敗(1週間に1回程度)	2	自立
2. 排尿	0	失禁・おむつ、またはカテーテルが必要(カテーテルを自分で処理できない)	1	ときどき失敗(24時間1回以下)	2	自立(1週間以上にわたり1度も失敗がない)
3. 洗顔	0	洗顔、整髪、歯磨き、髭剃りに介護が必要	1	自立(用具の準備してもらってよい)		
4. 便器の使用	0	全介助	1	部分介助	2	自立(下着を脱いだり下ろしたりできる、自分で拭ける、下着を上げたり着たりできる)
5. 食事	0	全介助(口の中まで運んでもらう、あるいはなかなか飲み込むことができない、経管栄養)	1	部分介助(おかずを細かく切ったり、バターをぬったり、その他食べやすいようにしてもらえば、自分で食べることできる)	2	自立(食事は用意してもらってよい)
6. 起居・移乗	0	起居不能(座位バランスがとれない)	1	全介助だが、座位はとれる(1, 2人の介助を必要とする)	2	部分介助(1人で簡単に介助ができる、または監視・指示が必要)
7. 歩行	0	歩行不可能	1	介助必要だが、曲がり角もうまく曲がれる	2	1人の介助で歩行可(監視・指示または身体を支えてもらう)
8. 更衣	0	全介助	1	介助必要だが、半分以上は自分でできる(ボタン・チャック等)	2	自立(ボタンかけ、チャック、紐を結ぶことなども可能)
9. 階段	0	不可能	1	介助必要(監視・指示・身体を支えてもらう、昇降装置を使用するなど)	2	昇降自立(歩行のための補助具を使用してもよい、監視・指示は不要)
10. 入浴	0	介助	1	自立(監視なしに浴槽に出入りでき、1人で体を洗える、監視・介助なしにシャワーが浴びられる)		

表2. てんかん発作・精神症状・知的障害・記憶障害・運動障害
後遺症の評価基準

後遺症	各スコアと状態									
てんかん発作	0	日単位：毎日発作がある	1	週単位：週に数回発作がある	2	月単位：月に数回発作がある	3	年単位：年に数回発作がある(数年にも一回も含める)	4	発作はない
精神症状	0	精神症状のため日常生活が自立困難	1	精神症状はあるが日常生活は自立可能	2	精神症状はない				
知的障害	0	最重度(IQ/DDQ < 19)	1	重度(IQ/DDQ = 34・20)	2	中等度(IQ/DDQ = 49・35)	3	軽度(IQ/DDQ = 69・50)	4	境界(IQ/DDQ = 79・70)
記憶障害	0	記憶障害のため日常生活が自立困難	1	記憶障害はあるが日常生活は自立可能	2	記憶障害はない				
運動障害	0	四肢麻痺	1	障害があるが自力移動可能(はいはい・伝い歩きなど)	2	支えなく歩行できるが走れない	3	運動障害はない		

資料 14. 橋本脳症の臨床的特徴 -20100728-

[疾患概念]慢性甲状腺炎(橋本病)に伴う自己免疫性脳症

[発症年齢]平均 58 歳 (19~87 歳) (20 歳台と 50 歳台に二峰性のピーク)

[性差]男性：女性 1:2~3 (橋本病では 1:20)

[脳症発症時の橋本病の既往]2 割強

[臨床病型]

急性脳症型 7 割 (辺縁系脳炎含む)

慢性精神失調型 2 割

その他の病型 1 割 (慢性純粋小脳失調, クロイツフェルト・ヤコブ病類似病型)

[精神・神経徴候]

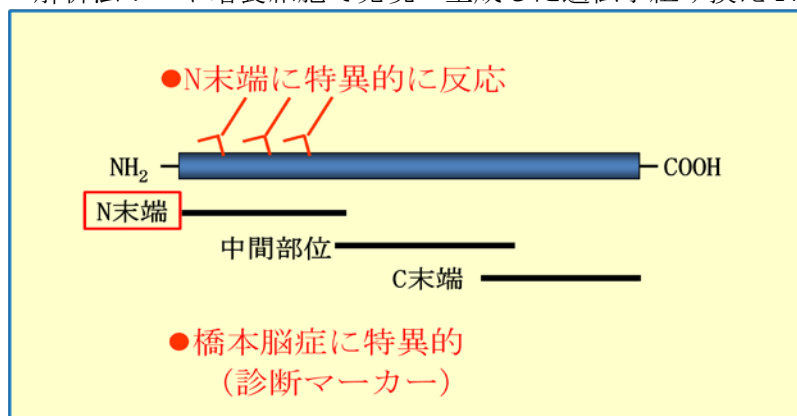
- ・出現し易い徴候：意識障害, けいれん, 認知症・精神症状, 振戦・ミオクロームス
- ・出現しにくい徴候：末梢神経障害, 脊髄障害, 自律神経障害

[血液・髄液検査]

- ・抗甲状腺抗体：全例で陽性
- ・甲状腺機能：7 割は正常 (高度の機能低下・亢進は稀)
- ・髄液：半数で蛋白上昇. 細胞増多は稀

[抗 N 末端 α -エノラーゼ (NAE) 抗体]

- ・橋本脳症の 43%で陽性 (免疫学的多様性あり)
- ・疾患特異性は極めて高い (全長 α -エノラーゼに対する自己抗体は疾患特異性低い)
- ・解析法：ヒト培養細胞で発現・生成した遺伝子組み換え NAE を用いた免疫ブロット



[脳波]

異常頻度は極めて高い (9 割), 多彩な異常所見. 基礎波の徐波傾向が多いが, 鋭波や周期性突発波も出現)

[頭部 MRI]

異常頻度は低い (2 割程度). 時に, 血管炎, び慢性白質病変や辺縁系病変

[頭部血流 SPECT]

び慢性血流低下を呈することが多い(7 割)

[治療]

多くはステロイドが奏功する. 一部で, 免疫グロブリン大量療法や血漿交換が効果あり. ステロイド減量時の再燃予防のため免疫抑制剤 (アザチオプリンなど) の併用が一部で効果あり.

参考文献：

1. Yoneda M., et al., High prevalence of serum autoantibodies against the amino terminal of α -enolase in Hashimoto's encephalopathy. *J Neuroimmunol* 2007; 4; 185: 195-200.
2. 米田誠. 橋本脳症の診断と治療. 臨床とホルモン2008 ; 56: 89-93.
3. 米田誠. Clinical Topic橋本脳症. *BIO Clinica* 2009; 24: 70-76.