

<シンポジウム 3—4> 抗 NMDA 受容体抗体陽性脳症

## 急性辺縁系脳炎・脳症と NMDA 型グルタミン酸受容体

高橋 幸利<sup>1)2)</sup> 山崎 悦子<sup>1)</sup> 西村 成子<sup>1)</sup> 角替 央野<sup>1)</sup>  
丹羽 憲司<sup>3)</sup> Josep Dalmau<sup>4)</sup> 今井 克美<sup>1)</sup> 藤原 建樹<sup>1)</sup>

**要旨：**非傍腫瘍性非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症 (NPNHALE) (成人 69 例+小児 26 例) と、卵巣奇形腫を合併する脳炎・脳症症例 (NHALE-OT) (19 例) を比較検討した。NHALE-OT の臨床特徴は、発病年齢、先行因子から脳炎発病までの日数、初発神経症状、急性期神経症状、髄液所見などの点で、成人の NPNHALE ときわめてよく似ていることがわかり、卵巣奇形腫に合併する脳炎・脳症は、急性辺縁系脳炎の特徴を示すことがわかった。抗 GluRε2 抗体についても、共通性がみられ、両群とも高率に、NMDA 型 GluR のうちの GluRε2 (NR2B) の細胞外ドメイン (N 末) をエピトープとする自己抗体を有していた。

(臨床神経, 48 : 926—929, 2008)

**Key words :** 急性辺縁系脳炎, NMDA 型グルタミン酸受容体, 自己抗体, 卵巣奇形腫

### はじめに

われわれは、グルタミン酸受容体 (GluR) に対する自己抗体高感度測定系を構築し、Rasmussen 症候群、急性脳炎・脳症において検討してきた<sup>1)~5)</sup>。最近、卵巣奇形腫をともなう傍腫瘍性辺縁系脳炎症例の血清・髄液中に、NMDA 型 GluR 複合体 (NR1+NR2B または NR2A) と反応する抗体が存在することが Dalmau らにより報告された<sup>6)</sup>。今回著者らは、卵巣奇形腫をともなう脳炎・脳症症例と非傍腫瘍性急性辺縁系脳炎・脳症症例においてそれらの臨床特徴、抗 GluRε2 抗体 (抗 NR2B 抗体) を比較検討した。

### 対象および方法

急性脳炎・脳症の症例で当センターに抗 GluRε2 抗体の検査目的で紹介された 485 症例の中から、インフルエンザ脳症、単純ヘルペス脳炎、腫瘍合併例、再発例、慢性例、膠原病合併例などを除外した非傍腫瘍性非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症 (成人 69 例+小児 26 例) (NPNHALE と略) と、卵巣奇形腫を合併する脳炎・脳症症例 (19 例) (NHALE-OT と略) を比較検討した。卵巣奇形腫は右側 10 例、左側 5 例、両側 3 例、不明 1 例である。抗 GluRε2 抗体は、全長分子を抗原としたイムノブロット法と N 末のペプチド (NT2) を抗原とした ELISA により測定した。

### 結果

急性脳炎・脳症の当センター依頼症例における卵巣奇形腫合併頻度は 7.6% (19/250 例) であった。脳炎発病年齢 (平均±SD) は、NPNHALE が 27.7±18.6 (2~83) 歳、NHALE-OT が 27.5±6.5 (14~41) 歳で、両群とも 20~34 歳に多いことがわかった (Fig. 1)。先行因子は両群とも感冒などの上気道炎あるいは発熱が多く、NPNHALE では 63.8% に、NHALE-OT では 89.5% にみとめ、両群で有意差がみられた (Fisher's exact test, p=0.025)。先行因子から脳炎症状出現までの先行期間 (平均±SD) は、成人 NPNHALE が 7.7±6.1 (0~24) 日、小児 NPNHALE が 3.8±3.5 (0~15) 日、NHALE-OT が 7.5±3.6 (3~14) 日で、成人 NPNHALE と NHALE-OT 間に有意差はみとめなかった。脳炎の発病症状は、成人 NPNHALE では言動の異常>発作>意識障害が、小児 NPNHALE では言動の異常>発作>意識障害が、NHALE-OT では言動の異常>発作>見当識障害が多かった。成人 NPNHALE と NHALE-OT を比較すると NHALE-OT では辺縁系症状以外の振戦や眼振が初発症状である症例が 2 例みられた。急性期にみられる症状では、成人 NPNHALE と NHALE-OT とともに言動の異常が約 90% の症例に、発作が約 75% の症例に、見当識障害と記憶障害が約 20% の症例にみられ、成人 NPNHALE と NHALE-OT では急性期症状に大きな違いはみとめなかった。

NHALE-OT の髄液細胞数 (平均±SD) は 51.6±66.4/mm<sup>3</sup>、髄液蛋白は 35.4±14.7mg/dl、髄液 IgG は 6.6±4.2mg/dl で、成人 NPNHALE との間に有意差はなかった (Fig. 2)。

<sup>1)</sup> 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター [〒420-8688 静岡市葵区漆山 886]

<sup>2)</sup> 岐阜大学医学部小児病態学

<sup>3)</sup> 同 腫瘍制御学講座女性生殖学分野

<sup>4)</sup> Department of Neurology, University of Pennsylvania

(受付日: 2008 年 5 月 16 日)

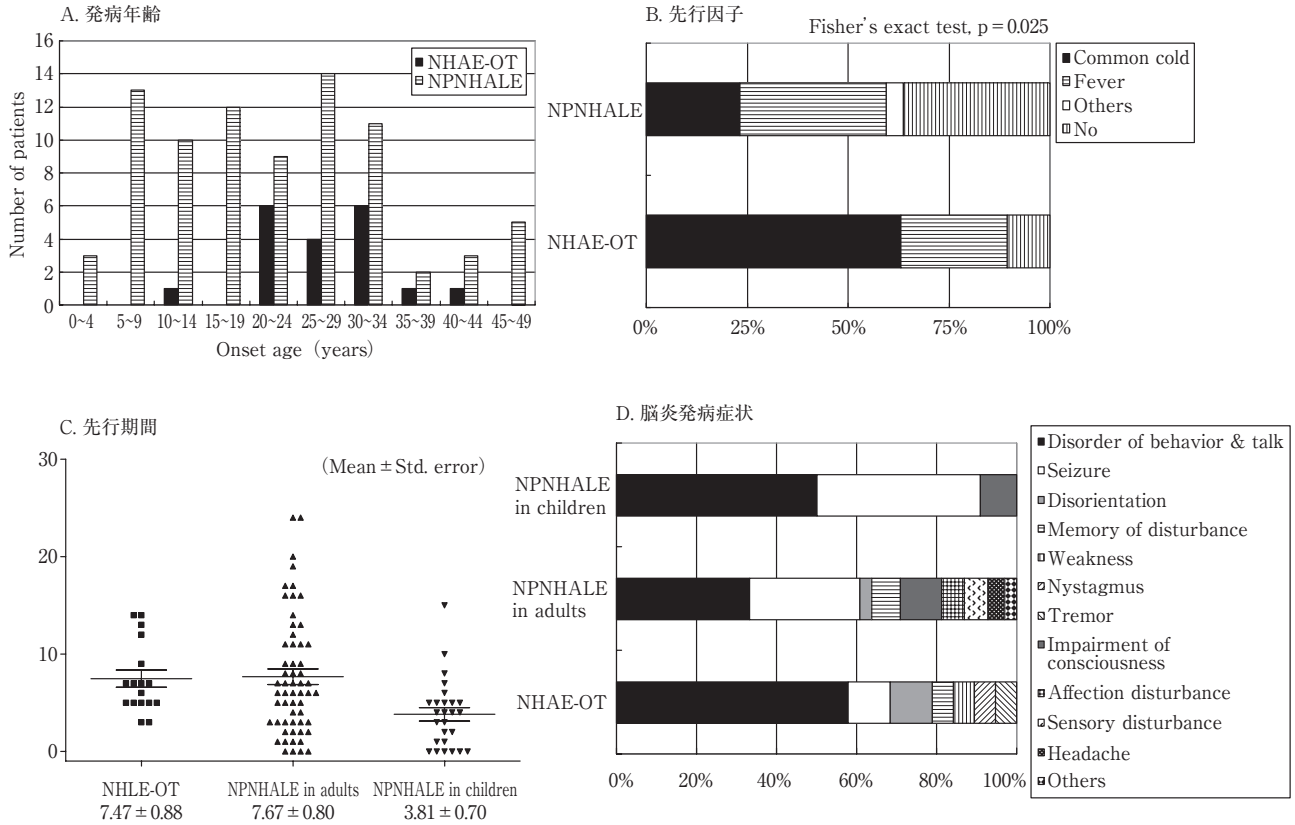


Fig. 1 非傍腫瘍性非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症（成人 69 例，小児 26 例）（NPNHALE と略）と，卵巣奇形腫を合併する脳炎・脳症症例（19 例）（NHALE-OT と略）における臨床症状の比較

入院治療日数は NHALE-OT が平均 209.0 日，成人 NPNHALE では平均 87.5 日と有意差をみとめ（Mann-Whitney test,  $p < 0.0001$ ），NHALE-OT では有意に重症であることがわかった。

NHALE-OT における急性期髄液抗 GluR2 抗体は，全長分子を抗原としたイムノブロット法では 40.0% の症例が陽性，N 末のペプチドを抗原とした ELISA (NT2) では 69.2% の症例で陽性，Dalmau らの Immunocytochemistry 法では 90.9% の症例で陽性であった。成人 NPNHALE における髄液抗 GluR2 抗体は急性期の約 50%，回復期の約 40%，慢性期の約 30% の症例に検出された<sup>4)5)</sup>。

## 考 察

卵巣奇形腫に合併する脳炎・脳症の臨床特徴は，発病年齢，先行因子から脳炎発病までの日数，初発神経症状，急性期神経症状，髄液所見などの点で，成人の非傍腫瘍性非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症ときわめてよく似ていることがわかり，卵巣奇形腫に合併する脳炎・脳症は，急性辺縁系脳炎の特徴を通常示すことがわかった。抗 GluR2 抗体についても，共通特徴がみられ，両群とも高率に，NMDA 型 GluR のうちの GluR2 (NR2B) の細胞外ドメイン (N 末) をエピトープとする自己抗体を有していた。

Dalmau らの最初の卵巣奇形腫に合併する NMDAR 脳炎の報告では，NMDA 型 GluR を構成する個々のサブユニットではなく NMDA 型 GluR 複合体全体の細胞外構造を抗原とする抗体が関与する疾患と考えていた<sup>6)</sup>。しかし，NMDA 型 GluR 複合体の個々のサブユニットを単独で細胞に発現させることは困難であり<sup>7)8)</sup>，彼らの方法では個々のサブユニットに対する抗体の有無は判断できない。また，bispecific antibodies の可能性もないわけではないが，通常はひとつの分子に対する抗体と考えた方が良いと思われること，われわれの研究で NMDA 型 GluR のうちの GluR2 (NR2B) の細胞外ドメイン (N 末) をエピトープとする自己抗体を有する症例が約 50~70% 存在することなどを考慮すると，卵巣奇形腫に合併する脳炎・脳症には GluR2 (NR2B) の細胞外ドメイン (N 末) をエピトープとする自己抗体が関与する症例が少なからず存在すると推測される。第 49 回日本神経学会での Dalmau らの発表では，卵巣奇形腫に合併する脳炎症例において GluR $\xi$ 1 (NR1) の細胞外ドメイン (N 末) をエピトープとする抗体が検出され，NMDA 型 GluR 複合体に対する抗体というより，複合体を構成する GluR $\xi$ 1 (NR1) サブユニットに対する抗体が重要であるという仮説にシフトしてきている。卵巣奇形腫に合併する脳炎・脳症の急性期髄液では，われわれの抗 N 末-GluR2 抗体が約 70% で検出されるのに対し，Dalmau らの抗 NMDAR 複合体抗体の陽性率は 90.9% と高い。

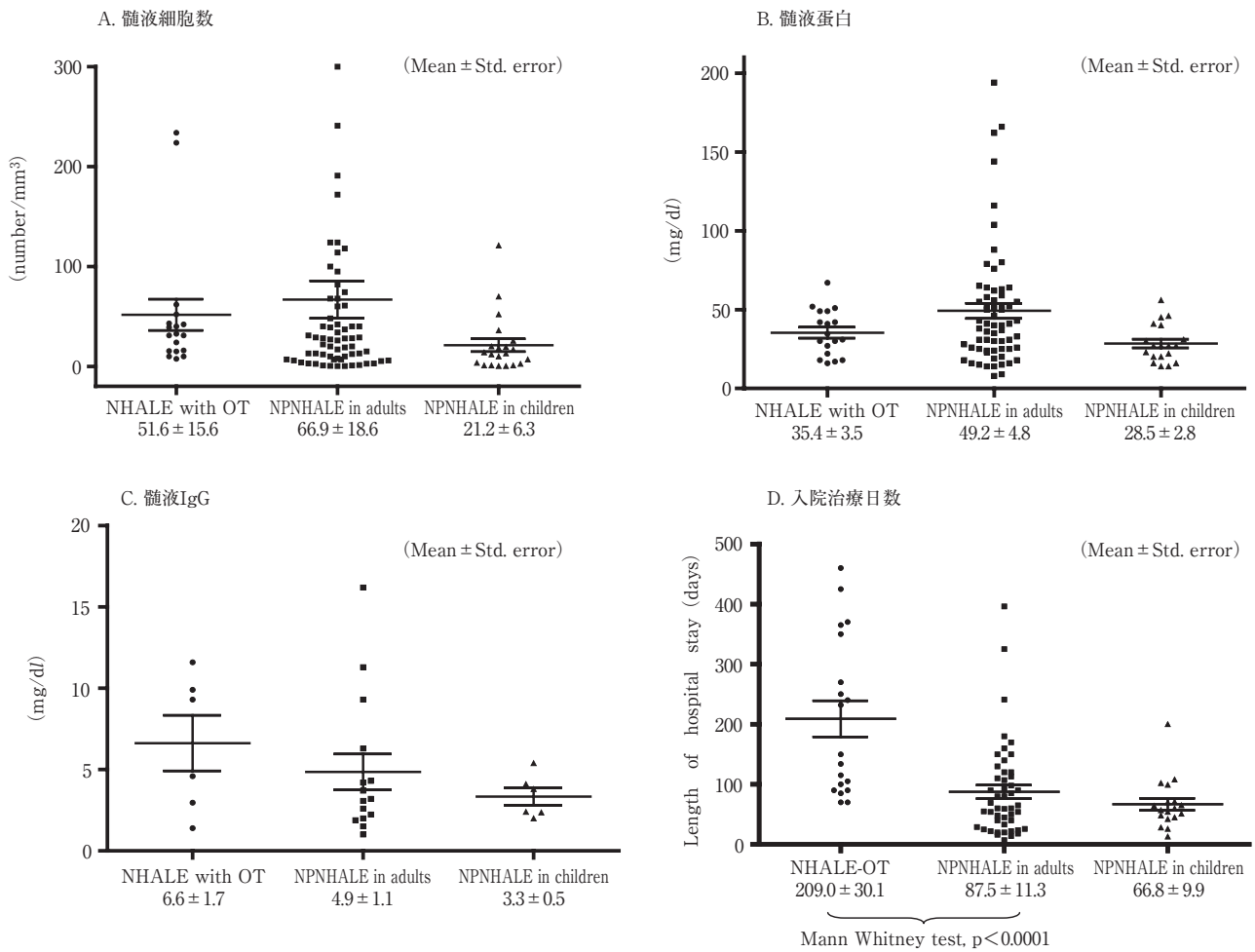


Fig. 2 非傍腫瘍性非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症 (成人 69 例, 小児 26 例) (NPNHALE と略) と, 卵巣奇形腫を合併する脳炎・脳症症例 (19 例) (NHALE-OT と略) における急性期髄液検査所見・入院日数の比較

これは, Dalmau らの方法<sup>6)</sup>が GluRe2 (NR2B) の細胞外ドメイン (N 末) のみならず, GluR $\xi$ 1 (NR1) の細胞外ドメイン (N 末) をエピトープとする抗体も検出できるためかもしれない。著者らは, 卵巣奇形腫に合併する脳炎・脳症では GluRe2 (NR2B) の細胞外ドメイン (N 末) のみならず, GluR $\xi$ 1 (NR1) や, GluRe1 (NR2A) などの細胞外ドメイン (N 末) をエピトープとする抗体が, 単独あるいは重複して存在するのではないかと考える。今後われわれは GluR $\xi$ 1 (NR1) の細胞外ドメイン (N 末) をエピトープとする抗体の検出方法を確立していきたい。

**謝辞:** 貴重な検体をお送りいただいた諸先生方に深謝申し上げます。この研究は, 精神神経研究委託費 (19A-6), 文部科学省科学研究費補助金基盤研究 C (No. 19591234), 厚生労働科学研究補助金 (H20-こころ一般-021), 国立病院機構政策医療ネットワーク研究 I などの支援をえた。

## 文 献

1) 高橋幸利: 小児期中枢神経系感染症による難治てんか

んにおける抗 GluRe2 自己抗体の存在. 日本小児科学会誌 2002; 106: 1402-1411

- 2) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al: Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. *Neurology* 2003; 61: 891-896
- 3) Takahashi Y: Infections as causative factors of epilepsy. *Future Neurology* 2006; 1: 291-302
- 4) 高橋幸利, 久保田裕子, 山崎悦子ら: 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
- 5) 高橋幸利, 山崎悦子, 久保田裕子ら: シンボジウム—非ヘルペス性辺縁系脳炎 (NHLE) 再考, 抗グルタミン酸受容体 e2 抗体と辺縁系脳炎. *Neuroinfection* in press
- 6) Dalmau J, Tüzün E, Wu H, et al: Paraneoplastic Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis Associated with Ovarian Teratoma. *Ann Neurol* 2007; 61: 25-36
- 7) Groc L, Heine M, Cousins SL, et al: NMDA receptor sur-

face mobility depends on NR2A-2B subunits. Proc Natl Acad Sci U S A 2006; 103: 18769—18774

aspartate-receptor in paraneoplastic limbic encephalitis. Annals Neurology 2008; 64: 110—111

8) Takahashi Y: Epitope of autoantibodies to N-methyl-D-

### Abstract

#### Acute limbic encephalitis and NMDA type-glutamate receptor

Yukitoshi Takahashi, M.D.<sup>1,2)</sup>, Etsuko Yamazaki, M.D.<sup>1)</sup>, Shigeko Nishimura, M.D.<sup>1)</sup>, Hisano Tsunogae, M.D.<sup>1)</sup>, Kenji Niwa, M.D.<sup>3)</sup>, Josep Dalmau, M.D.<sup>4)</sup>, Katsumi Imai, M.D.<sup>1)</sup> and Tateki Fujiwara, M.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders

<sup>2)</sup>Department of Pediatrics, Gifu University School of Medicine

<sup>3)</sup>Department of Obstetrics, Gifu University School of Medicine

<sup>4)</sup>Department of Neurology, University of Pennsylvania

We compared clinical characteristics and autoantibodies against GluR $\epsilon$ 2 between 95 patients with non-paraneoplastic non-herpetic acute limbic encephalitis (NPNHALE) and 19 patients with non-herpetic acute encephalitis accompanying ovarian teratoma (NHALE-OT).

Onset age (mean  $\pm$  SD) was 27.7  $\pm$  18.6 years old in NPNHALE, 27.5  $\pm$  6.5 in NHALE-OT. Preceding factors were found in 63.8% of patients with NPNHALE and 89.5% of patients with NHALE-OT (Fisher's exact test,  $p = 0.025$ ), and major preceding factors were upper respiratory infections or fever in both groups. Symptoms at the onset were disorder of behavior and talk > seizures > impairment of consciousness in NPNHALE, and disorder of behavior and talk > seizures > disorientation in NHALE-OT. Symptoms at the acute stage were similar between NPNHALE and NHALE-OT, but duration of hospital stay was longer in NHALE-OT (209.0 days) than NPNHALE (87.5 days) (Mann Whitney test,  $p < 0.0001$ ). At the onset, cell counts in CSF were 51.6  $\pm$  66.4/mm<sup>3</sup> and protein levels were 35.4  $\pm$  14.7 mg/dl, and IgG levels were 6.6  $\pm$  4.2 mg/dl in NHALE-OT, and these data were not significantly different between NPNHALE and NHALE-OT.

In acute stage, autoantibodies against whole molecule of GluR $\epsilon$ 2 in CSF were detected in 51.8% (29/56) of adult NPNHALE, and 40% (6/15) of NHALE-OT patients by immunoblot. These autoantibodies in both groups included epitopes to n-terminal of GluR $\epsilon$ 2. Antibodies against NMDAR complex (Dalmau's method) in CSF were detected in 90.9% (10/11) of NHALE-OT patients.

(Clin Neurol, 48: 926—929, 2008)

**Key words:** acute limbic encephalitis, NMDA type glutamate receptor, autoantibodies, ovarian teratoma

---