

# 話題「単純ヘルペス脳炎が抗 NMDA 受容体抗体産生を誘導し、 ヘルペス脳炎の後遺症・再発に関与する」

庄司 紘史 聖マリア病院神経内科主幹・久留米大学名誉教授

## 1. 背景

卵巣奇形腫に伴う抗 NMDA 受容体脳炎の臨床スペクトラムは、小児を中心に単純ヘルペス脳炎（ヘルペス脳炎）に続いた不随意運動などで再発する症例群、難治性てんかん、統合失調症様所見を主症候とする症例群など拡がりを示しています<sup>1)</sup>。従来、ヘルペス脳炎の再発は、ヘルペスウイルスの再燃か免疫機序かで議論されていましたが、主として小児例のヘルペス再発例において抗 NMDA 受容体関連の脳炎の報告が続いています。

Dalmau らの報告を紹介致します。

成人ヘルペス脳炎 44 例の経過中、13 例（30%）に抗 NMDA 受容体抗体が検出されました。産生の様式は入院当初、あるいは 5 週後上昇するパターンがみられ、経過とともに下降し、エンテロウイルス脳炎や水痘・帯状疱疹脳炎では抗体産生はなく、陽性・陰性群での神経症状に差異はみられなかった。ヘルペス脳炎が抗 NMDA 受容体抗体産生の引き金になることが報告されました<sup>2)</sup>。

引き続いた Armangue ら<sup>3)</sup>の報告は、5 例のヘルペス脳炎（4 乳幼児例と 24 歳例）の再発例で抗 NMDA 受容体抗体が検出され、免疫治療で改善を示した。加えて、34 例のヘルペス脳炎において、抗 NMDAR 抗体や類似の神経抗体陽性例 11 例みいだされ、3 例で再発がみられました。著者らはヘルペス脳炎の遷延・再発例などでは免疫療法の効果が期待できるが故に抗 NMDA 受容体抗体を測定すべきと結んでいます。

ところで、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎と抗 NMDA 受容体脳炎の差異が改めて問題になりますが、高橋ら<sup>4,5)</sup>の提唱した非ヘルペス性急性辺縁系脳炎は、その標的は抗グルタミン酸受容体抗体 GluR $\epsilon$ 2 抗体（NR2B）、Dalmau らの抗体は NR1+NR2B とされ、差はあるものの臨床像は重なる（overlap）ものと考えられます。

## 2. まとめ

一連のヘルペス脳炎における抗 NMDA 受容体脳炎の報告は、ヘルペス性辺縁系脳炎の経過中、30%程度自己免疫性脳炎を惹起することを示唆しています。ヘルペスウイルスが抗 NMDAR 抗体産生を誘導するのか、ヘルペス脳炎が引き金になるのかが問題になります。従来、抗 NMDAR 脳炎において、卵巣炎などの軽微な感染が誘引と想定されていましたが、ヘルペス脳炎が海馬を含めた大脳辺縁系に好発する点<sup>6)</sup>で、この領域の破壊によって二次的に抗 NMDAR 抗体が産生されることが推定されます。ヘルペス脳炎の急性期治療へ抗ヘルペスウイルス薬に加え副腎ステロイドなどの併用<sup>7)</sup>の根拠になると思われます。

### 文献：

- 1) 田中恵子. 抗 NMDA 受容体脳炎の臨床スペクトラム. *Neuroinfection* 2014 ; 19 : 144.
- 2) Pruss H, et al. NMDA receptor antibodies in herpes simplex encephalitis. *Ann Neurol* 2012 ; 72 : 902-11.
- 3) Armangue T, et al. Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity. *Ann Neurol* 2014 ; 75 : 317-23.
- 4) 高橋幸利、ほか. 急性辺縁系脳炎におけるグルタミン受容体自己免疫の病態. *Clin Neurosci* 2008 ; 26 : 508-11.
- 5) Asaoka K, et al. Non-herpetic acute limbic encephalitis. *Intern Med* 43 : 42-8, 2004.
- 6) 庄司紘史、ほか. 単純ヘルペス性辺縁系脳炎. *神経内科* 2013 ; 582-8.
- 7) Kamei S, et al. Evaluation of combination therapy using aciclovir and corticosteroid in adult patients with herpes simplex virus encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005 ; 76 : 1544-9.