

最近話題の脳炎・脳症

武藤 多津郎 藤田保健衛生大学医学部 脳神経内科学教室 主任教授

1. はじめに

従来、種々のウイルスや細菌など感染性微生物により引き起こされる言わば古典的な脳炎・脳症以外に、免疫学的機序により引き起こされてくる病気の存在が最近特に注目されている。これら免疫の異常により惹起される脳炎・脳症では、古典的な脳炎・脳症とは根本的に治療法が異なる。したがって、その正確かつ早期の診断の成否は、患者さんの予後に大きく関わる。最近、話題を集めている抗 NMDA 受容体 (NMDAR) 脳炎では、患者さんの脳脊髄液や血液中に、本来正常では存在し得ない自己の成分である NMDAR に対する自己抗体が産生されている事が明らかにされ、その抗体の存在が診断の根拠となる。さらに、こうした異常な免疫反応を抑制する治療法が発症早期に施行されれば病気の予後改善を望むことが可能である事が明らかとなっている。本講演では、本年新たな自己抗体が発見され、免疫学的な機序により引き起こされると考えられる脳脊髄根末梢神経炎 (encephalomyeloradiculoneuropathy: EMRN) についてその詳細をご紹介します。

2. 脳脊髄根末梢神経炎とは？

1968 年 Blennow G らは、脳、脊髄、神経根、末梢神経が相次いで障害されてきた 3 例の患者さんを初めて報告し、本疾患の存在が明らかとなった¹⁾。以来、症例報告として少数例についての報告が蓄積されてきており、現在文献上世界で 10 数例となっている。日本からの報告も見られ、我が国にも同様の患者さんが存在する事が想定されている。その臨床像は、①脳炎症状 (意識障害、記憶障害、錯乱や昏迷などの精神神経症状など)、②手足の麻痺など筋力低下症状、③決して正常では見られない病的反射が出現してくると共に、④神経伝導速度検査を行うと明らかな異常 (神経伝導速度低下や振幅の低下、神経根の障害を示唆する F 波の異常など) を示す。これらの症状に加えて、⑤全身血圧の不安定さ、膀胱直腸障害と呼ばれる排尿障害や便秘などの自律神経障害症状を認めることが多い。つまり、中枢神経系 (脳・脊髄) と末梢神経系 (神経根・末梢神経) が同時あるいは相前後して障害されてくる病態と理解されています。

髄液所見では、IgG インデックスという中枢神経内での免疫グロブリンの異常産生が起きている事が明らかな事から、これまで大量免疫グロブリン(IVIg)やステロイドパルス療法など異常な免疫反応を抑える治療法をタイムリーに施すとその患者さんの予後が良好となる事が知られてきた。この際重要なことは、抗ウイルス薬や抗生物質の投与のみでは、患者さんの臨床症状を改善させることができないことです。漫然とこれら従来の治療を続けると不帰の転帰をとる患者さんも存在する事が知られており、そうした意味でも本疾患を疑う何らかの科学的根拠言い換えれば本症のバイオマーカーとなり得る検査所見の発見が望まれてきた。

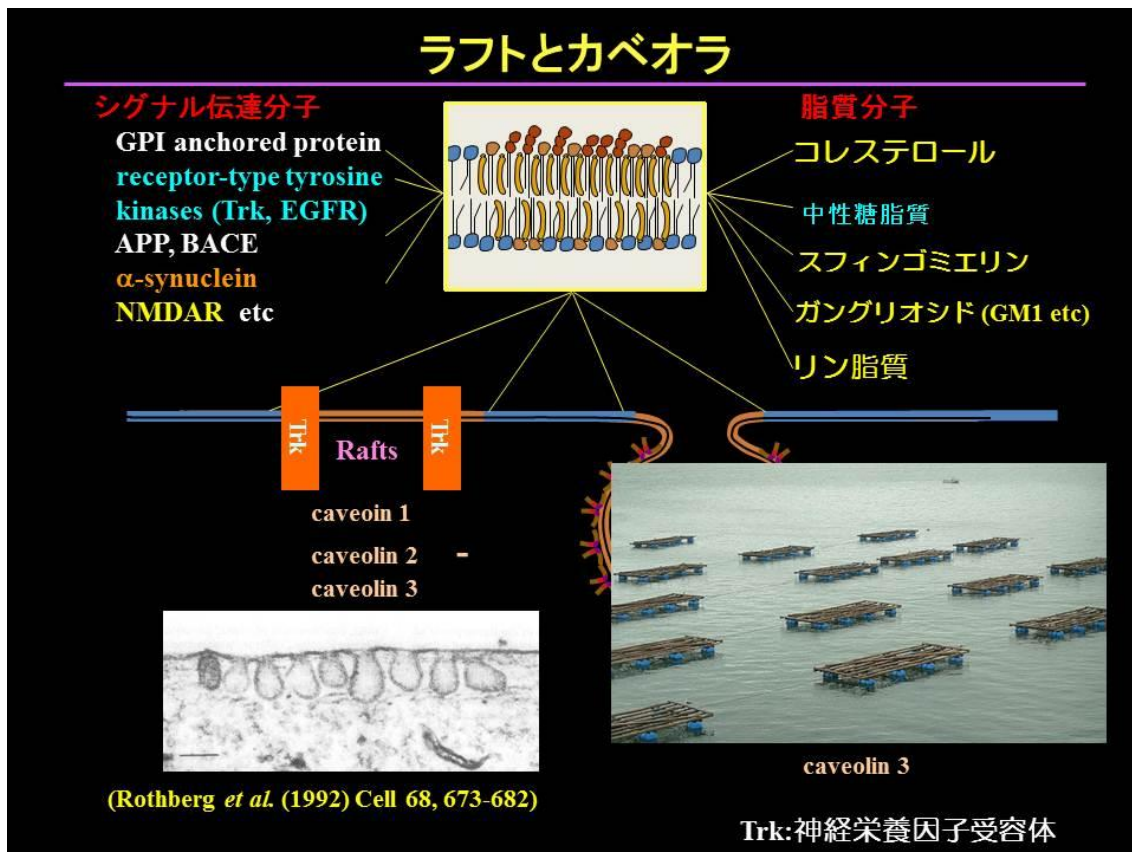
本症では、脳の異常を示す頭部 MRI、脊髄の障害を示す脊髄 MRI、神経伝導速度検査を含む種々の電気生理学的検査に異常を来してくる事から、臨床的に本症を疑うことが出来ればその診断は必ずしも難しいものではないと考えられる。しかし、これら検査が患者さんに行われなければ正しい診断はより困難なものとなる。患者さんに対しての詳細な神経学的診察を積極的に行うことが何よりも大事であることは論を待たない。

3. EMRN 患者さんのバイオマーカーの発見

こうした状況の中、我々は EMRN と診断した 4 例の患者さんの血清・脳脊髄液中に抗中性糖脂質に対する抗体(抗中性糖質抗体)が存在する事を発見した²⁾。この抗中性糖質抗体は、我々のこの報告以前には世界中の研究者から報告されたことのない全く新規の自己抗体である。ここで、理解を深めるため中性糖質について少し説明を加えると、神経細胞や全身の細胞の細胞膜は、脂質の二重膜で構成されており特に神経細胞など神経系細胞の細胞膜には酸性糖脂質である種々のガングリオシドやラクトシルセラミド、グルコシルセラミド、ガラクトシルセラミドなどの中性糖脂質が豊富に分布し、それらが細胞膜上で海に浮かぶ「筏」のように一塊になって存在している(ラフトあるいはカベオラと呼ばれている: 図参照)。興味深いことに、この「筏」には、本集会で主要な話題となっている NMDAR や神経細胞を守る神経栄養因子受容体も共局在している。こうした、細胞膜の正常な分子(中性糖質)に対する抗体が本症では何らかの理由で産生されている事になる。どうして、本症で特異的にこれら抗中性糖質抗体が産生されてくるのかその詳細な分子メカニズムは現在のところ不明であるが、大事なことは本抗体の活性が患者さんの病勢に相関しているということです。つまり、病気の勢いが強い時期は陽性であるが回復期に入ると陰性化してくるという経時的な変化を示す点で、本抗体は本症の病態発生に深く関連し

ているのではないかと考えている。現在、我々はこの抗中性糖質抗体が神経細胞機能にどのような影響を与えているのか、またどうして本症患者さんに本抗体が特異的に検出されるのかなどの解決すべき課題に果敢に取り組んでおり、その成果は将来別の機会にお話しできるようにしたいと願っております。

図. 細胞膜ラフトあるいはカベオラの構造



4. おわりに

我々の論文発表以降、国内外の大学などの医療機関より同様の症例で本抗体の存否検索の依頼を受けており、その数は20数例に及んでいる。その多くが抗体陽性であったことから、本症は決して稀なものではなく恐らく正確に診断されていないのではないかと考えている。脳炎症状を呈する患者で、四肢筋力低下が疑われる患者さんは本症も鑑別診断に加える必要があると考えている。

一方、これまで知られた報告例が世界で10数例と極めて少なく、医師の間でも神経内科医は別として内科、精神科、脳外科などの先生方には馴染みが低いことが懸念される。今後、専門の先生以外の先生方にも積極的な啓蒙活動を展開していくことも極めて重要であると考えている。

文献：

- 1) Blennow G et al. *Dev Med Child Neurol* 10:485-90, 1968
- 2) Shima S, Mutoh T et al. *Neurology* 82:114-118, 2014