

フジNIKKEI ■放送 毎週水曜日 21:00~21:15

小児科診療 UP-to-DATE

2016年2月10日放送

自己免疫性脳炎の診断と治療

国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経科
外来部長 中川 栄二

健全な人でも自己の組織に反応しうる抗体を保有していますが、通常これらの抗体の力価は低く、免疫寛容の状態にあります。自己免疫疾患とは、異物を認識し排除するための役割を持つ免疫系が、自分自身の正常な細胞や組織に対してまで過剰に反応し攻撃を加えてしまう、免疫寛容の破綻による疾患のことを総称して言います。

一般に自己免疫病は、何らかの原因により血液脳関門が破綻したり、ウイルス感染や薬物などで免疫細胞が活性化されたり、未分化な腫瘍で誘導された抗原が、免疫系を賦活するなどの状況が生じた場合に発症すると考えられています。

神経疾患には、自己免疫に関連する様々な疾患や病態が報告されています。神経組織を標的とする臓器特異的自己免疫病のうち、とくに自己抗体が介在する免疫性神経疾患としては、抗ガングリオンド抗体が関与するギランバレー症候群などの炎症性末梢神経疾患、抗アセチルコリン受容体抗体が関与する重症筋無力症などが知られています。

けいれんや精神神経症状を呈する脳炎の多くは、ウイルスなどの病原体の脳への直接浸潤が主な病態と考えられていましたが、脳炎の中には、自己免疫学的機序が関連して発症する自己免疫性脳炎と呼ばれる病態が明らかになってきています。とくに、神経細胞の膜表面を抗原とする自己抗体に関連する脳炎が注目されています。

脳の興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸の受容体である NMDA 型グルタミン酸受容体に自己抗体ができることによる抗 NMDA 受容体抗体脳炎などが知られるようになり、新たに一つの疾患単位として認められています。

感染に関係する急性脳炎には、ウイルスの中枢神経系への直接侵入による一次性脳炎と、感染にともなって活性化された免疫反応によって脳炎症状がおこる二次性脳炎に分類されます。

ウイルス感染による脳炎は、炎症性サイトカインが関係するようなウイルス性脳炎や自己抗体や自己反応性細胞傷害性T細胞が関与する脳炎にわけることができます。

二次性脳炎は、ウイルス感染時やその直後に脳炎症状を示しますが、髄液中のウイルス学的検査により、ウイルスによる中枢神経への直接浸潤が否定される場合に二次性脳炎と診断されます。二次性脳炎の多くは、免疫系の異常活性化状態が関与する自己免疫病と考えられています。

自己免疫がかかわる脳炎には、発熱などの感染症状とほぼ同時に脳炎症状が出現し、自然免疫が関与するインフルエンザ脳炎、ヘルペス脳炎と、ウイルス感染を契機として免疫応答異常が生じ、約1～2週間で脳炎症状が出現し、海馬や扁桃体などの大脳辺縁系で急性脳炎が生じる非ヘルペス性急性辺縁系脳炎、抗NMDA受容体抗体脳炎などがあります。

感染に関係する急性脳炎・脳症

- (1) 一次性脳炎 (ヘルペス脳炎など)
ウイルスの中枢神経系への直接侵襲による狭義の脳炎
- (2) 二次性脳炎 (脳症)
異物を認識し排除するための免疫系が、自分自身の正常な細胞や組織に対してまで過剰に反応し攻撃を加えてしまう自己免疫が関与する
 - ①感染症状とほぼ同時に脳炎症状が出現し自然免疫が関与するインフルエンザ脳症
 - ②発熱などの感染症状出現から約1週間で脳炎症状が出現し獲得免疫が関与する非ヘルペス性急性辺縁系脳炎
- (3) 年齢と病型
 - ①乳幼児では自然免疫による感染初期発病型が多い
 - ②学童期以降では抗原特異的獲得免疫による感染後1～2週で発病する型が多い

自己免疫性脳炎は、さらにその病態から、ウイルスの直接侵襲、感染後脳炎、腫瘍随伴性脳炎、全身性膠原病合併による脳炎などに分類されています。

自己免疫学的機序からは、自己抗体関連か細胞性免疫か、病態に関与する腫瘍が存在するか、などが診断や治療上、重要な点になります。

感染によって誘導される自己免疫の種類によって、脳炎の病態は特徴づけられ、年齢がある程度関与しているといわれています。乳幼児では自然免疫による感染初期に発病するタイプが多く、学童期以降では、感染罹患後1～2週で発病する抗原特異的自己免疫性脳炎が多いといわれています。細胞表面抗原に対する自己抗体の関与する脳炎では比較的予後が良いと報告されています。

小児科領域では、予防接種と急性散在性脳脊髄炎との関連はよく知られており、ワクチン接種後、中枢神経内における自己免疫応答によると考えられています。

予防接種のワクチン成分と患者の中枢神経組織が類似した構造の場合に、予防接種により活性化された免疫細胞が、偶発的に中枢神経内に侵入し神経細胞破壊の過程をたどり、自己免疫応答が誘発されて発症すると考えられています。

自己免疫性脳炎

- (1) 病態からの分類
 - ①ウイルスの直接侵襲 (狭義の脳炎)
 - ②傍感染性
 - ③傍腫瘍性
 - ④全身性膠原病②～④は自己免疫的機序が関与
- (2) 自己免疫的機序からの分類
 - ①自己抗体介在性免疫か細胞性免疫 (細胞傷害性T細胞やサイトカイン) か
 - ②標的抗原は細胞内か細胞表面・細胞外か
 - ③病態に関与する腫瘍が存在するか、などが重要な点である
- (3) 神経細胞の膜表面や細胞外抗原に対する自己抗体介在性脳炎
 - ①N-methyl-D-aspartate (NMDA) 型GluR 複合体
 - ②α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) 受容体
 - ③γ-aminobutyric acid (GABA_B) 受容体
 - ④glutamic acid decarboxylase(GAD)
 - ⑤leucine-rich glioma-inactivated 1 (LG11)
 - ⑥constactin-associated protein-2 (Caspr2)
 - ⑦glycine receptor(GlyR)
 - ⑧N-terminal α-enolase(NAE)

近年、特定の病気の際に発現するタンパク質を、診断のバイオマーカーとして解析するプロテオーム研究が進歩してきました。プロテオーム解析により脳炎患者の血清や髄液中に、細胞表面・細胞外抗原や細胞内抗原に対する自己抗体が次々と見出されるようになりました。

脳炎に見いだされている血清・髄液中の自己抗体の多くは、分子診断マーカーとして臨床的に非常に有用ですが、自己免疫的病態に直接関与することが証明されているものはごく一部にすぎません。

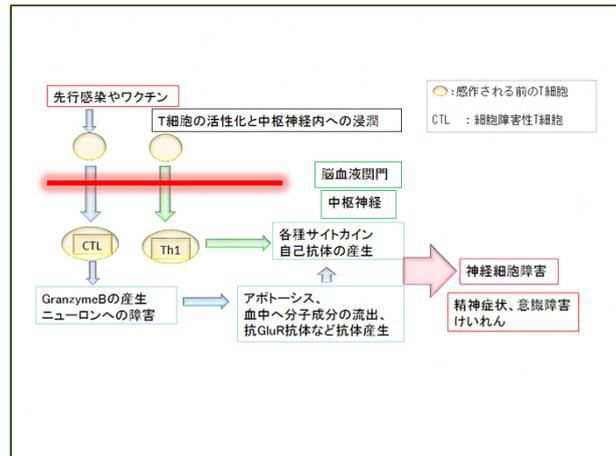
中枢神経の海馬や扁桃体などの大脳辺縁系に脳炎を生じる例では、グルタミン酸の AMPA 型受容体や、抑制性神経である GABA 受容体に対する抗体陽性例や電位依存性カリウムチャネルに対して抗体を生じる例も報告され、特異的な腫瘍の関与も指摘されています。

これらは抗体関連辺縁系脳炎と呼ばれ、辺縁系症状を呈することが多いヘルペスウイルス感染症による脳炎と区別され、非ヘルペス性辺縁系脳炎と呼ばれています。

これらの受容体やチャネルなどの細胞表面抗原に対する自己抗体を有する非ヘルペス性辺縁系脳炎では、臨床症状として、幻覚・妄想などの精神症状や認知症を主徴とする症状が初発症状として認められます。

せん妄や認知症を主徴とする抗 NMDA 受容体抗体脳炎においては、卵巣の奇形種など腫瘍を随伴する 경우가多く、腫瘍随伴症候群とも呼ばれています。腫瘍が発見された場合でも、長期予後は一般に良好であり、再発の可能性は低いとされています。腫瘍を外科的に除去することにより自己抗体の供給源を根絶することができるからです。

興奮、幻覚、妄想などの、いわゆる統合失調症様症状が急速に出現するのが非ヘルペス性辺縁系脳炎の特徴として認められます。多くの患者が、初発症状として精神症状を呈し精神科を受診するため、思春期における急性精神病の原因として抗 NMDA 受容体脳炎を早期に鑑別できるかどうか重要になってきます。



自己免疫性脳炎の診断と治療

<p>(1) 診断</p> <p>①頭部MRI所見 ②脳波所見 ③血清・髄液中の自己抗体陽性所見</p> <p>(2) 辺縁系脳炎を示唆する臨床症状・所見</p> <p>①精神症状：精神運動興奮状態、行動異常、思考減裂、幻聴、幻視、記憶障害、せん妄、統合失調症様症状など</p> <p>②けいれん発作、けいれん重積</p> <p>③自律神経症状：呼吸、循環動態不全、持続覚醒</p> <p>(2) 治療</p> <p>①ステロイド</p> <p>②血漿交換、大量免疫グロブリン静注療法</p> <p>③免疫抑制薬、生物学的製剤 (rituximab)</p> <p>④傍腫瘍性の場合：腫瘍の手術・化学療法</p>
--

感染症などの後天的要因に引き続いて起こるてんかんの一部においても、自己免疫がてんかん原性獲得に関与していることが明らかになってきました。ラスムッセン症候群や急性脳炎後てんかんなどの炎症を基盤とするてんかんのみならず、皮質形成異常や内側側頭葉てんかんなどの炎

症とは関連の薄いてんかんにおいても、てんかん原性過程に自己免疫が関与している可能性が明らかになりつつあります。

また、細胞内抗原を標的とする自己抗体性脳炎では、腫瘍随伴性脳炎や非腫瘍性脳炎を問わず、小脳失調を主徴とする自己免疫性小脳失調症状が認められることもあります。

辺縁系脳炎の臨床症状としては、前駆症状として非特異的な感冒様症状である発熱や頭痛などを認め、記憶障害、幻覚、自殺念慮などの精神症状や、統合失調症に似た症状や、けいれん発作などが認められます。

自己免疫性脳炎治療としては、多くの症例でステロイドパルス療法の効果が認められますが、ステロイド抵抗性や副作用により使用が制限される場合には、シクロホスファミド (cyclophosphamide) などの免疫抑制薬や、リツキシマブ (rituximab) などの分子標的治療薬が時に有効であることが報告されています。

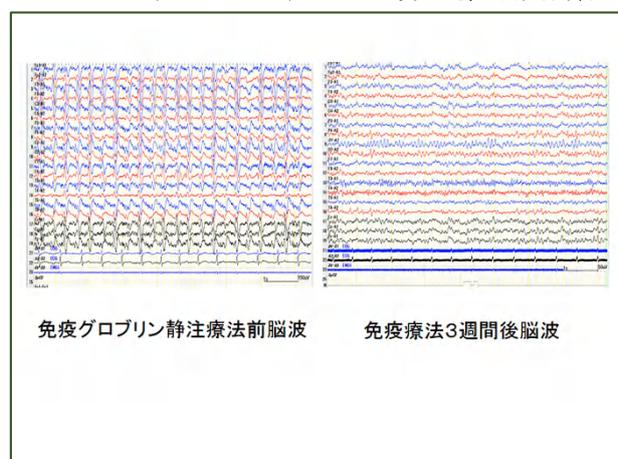
また、特異的な自己抗体の関与が認められる場合は、血漿交換や免疫グロブリン静注療法が行われ効果を認めています。

腫瘍随伴性脳炎の場合は、腫瘍の手術・化学療法などを行いますが、神経症状に関しては十分な効果が得られないことも報告されています。

各種の自己免疫関連性脳炎に特異的な自己抗体が見いだされ、血清・髄液での診断が可能になり、早期の免疫療法が導入されるようになってきました。

しかしながら、自己免疫関連性脳炎の治療に関しては、二重盲検臨床試験などの臨床研究は進んでおらず、現在行われている治療に関する情報は、エキスパートの経験的な臨床指針によるものです。

今後は、さらに自己免疫関連性脳炎に関する免疫学的病態を明らかにしながら、診断と治療の包括的な臨床試験の推進が必要であると考えられます。



「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>