4 脳炎—記憶障害の回復と リハビリテーション—

Rehabilitation and Recovery of Patients of Encephalitis with a Memory Impairment

浦上裕子*

Yuko Urakami

Key Words

ヘルペス脳炎／抗 NMDA 受容体脳炎／健忘／手続き記憶／リハビリテーション

要旨 ヘルペス脳炎と抗 NMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体脳炎の記憶障害の特徴と回復、予後、リハビリテーションを検討する。ヘルペス脳炎では側頭葉内側部が損傷され、前向性健忘と逆行性健忘を生じ、50%以上の例では1年後も持続する。前向性健忘の著明な改善は認められず、代償手段の活用が必要となる。保たれている手続き記憶を活用した視知覚運動学習が生活全般に汎化され、生活障害の改善につながる可能性がある。抗 NMDA 受容体脳炎では急性期の免疫療法後の記憶障害全般の回復は良好な場合が多いが、免疫療法の開始が遅れた場合、健忘が残存することもある。遂行機能や展望記憶は改善する 경우가多く、これらの機能を汎化して社会参加を促進することが必要である。

はじめに

辺縁系脳炎の原因は、ウイルス性辺縁系脳炎としての単純ヘルペス脳炎 20%、ウイルス学的検査で単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus : HSV) が否定される非ヘルペス性辺縁系脳炎が 24%、自己免疫性 (傍腫瘍性 8%、膠原病性 4%)、ヘルペス以外のウイルス性 2%、その他分類不能 40%と報告されている¹⁾。

大脳辺縁系は海馬・扁桃体・視床下部が基本

的な構造であり、島回や前帯状回と密接な関連をもつ。記憶、情動、内分泌・自律神経系の中核であり、辺縁系や島皮質は、うつ病、不安障害、心的外傷後ストレス障害、強迫性障害、統合失調症などの精神疾患とのかかわりが深く、この領域の障害によって精神医学的問題を併発する。

単純ヘルペスウイルスによる脳炎により側頭葉内側部 (海馬を中心とし、内嗅領皮質、周嗅領皮質、扁桃体を含む) が損傷され、前向性健忘と逆行性健忘からなる全般的な健忘 (以下、健忘) を生じる。病変の外側の側頭葉皮質への広がりや左右差によっても健忘の症状や随伴症状が異なる。健忘は再生だけではなく、再認も

* 国立障害者リハビリテーションセンター病院第一診療部
精神科 (〒359-8555 埼玉県所沢市並木 4-1)
E-mail : urakami-yuko@rehab.go.jp

障害される場合が多く、左側病変は言語性記憶の障害と、右側病変は視覚性・視空間性記憶の障害との関連性が示唆されている。

一方で近年、グルタミン酸受容体 (glutamate receptor, 以下 GluR) に対する自己抗体の発見から、腫瘍の存在にかかわらず辺縁系にアクセスする自己抗体が存在して、それが急性または亜急性脳炎を惹起するという考え方が広まっている。抗 GluR2 抗体が関与するもの (自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎)¹⁾ と Dalmau らが報告した抗 N-methyl-D-aspartate (以下, NMDA) 受容体脳炎²⁾ があり、抗体は一部重なり合う。抗 NMDA 受容体脳炎は、細胞膜抗原に対する抗体による辺縁系脳炎であり、抗体が側頭葉・海馬の神経細胞の NMDA 受容体に結合し機能障害をきたすことにより、短期記憶の障害が出現する。細胞内抗原に対する抗体による辺縁系脳炎とは異なり、腫瘍の切除や免疫療法により良好な転帰を得ることが可能な疾患である³⁾。

本稿ではヘルペス脳炎と抗 NMDA 受容体脳炎を中心に、記憶障害の回復、予後、リハビリテーション (以下, リハ) について言及する。

どこまで回復が起こるのか

脳損傷後の中枢神経の回復過程では、神経回路の再結合による再建と、損傷前とは別の回路を構築する再組織化の2つのメカニズムが想定されている。脳の機能的変化と運動機能との相関についての研究は散見されるが、認知機能の回復との相関についてはまだ不明な点が多い。

脳損傷による残遺症状は、原因疾患と治療方法、損傷部位と損傷の大きさ、年齢などに関連する。記憶・注意・遂行機能障害、社会的行動障害は、急性期および亜急性期に大きく改善し、徐々に改善の速度は緩やかになる。意欲・意識・注意機能は、記憶や言語といった機能よ

りも、より全体に関わる基本的な機能である。意識や注意は回復期に大きく改善するが、記憶機能そのものの回復は緩慢な場合が多い。

1. ヘルペス脳炎の回復と予後

単純ヘルペス脳炎では抗ウイルス薬の投与が行われない場合、死亡率は70%⁴⁾で、自然回復と報告される症例では後遺症や病態が軽微な場合が多い^{5, 6)}。

単純ヘルペス脳炎で抗ウイルス薬の投与なしに自然軽快し、後遺症として著明な前向性健忘、数年にわたる逆行性健忘、性格変化、持続言語 (行為) が持続し、脳炎回復後数年を経過してもまったく改善が認められなかった症例がある⁷⁾。この症例は、両側側頭葉内側部、前脳基底部～眼窩面、帯状回などの大脳辺縁系が広く損傷されており、治療やリハの介入がない自然回復の経過では、手続き記憶や意味記憶は保たれている一方、重度の前向性健忘 (即時記憶は正常だが、近時記憶の重度の障害) と逆行性健忘 (発症前5年間の著しい記憶の喪失) が残存することを示す⁷⁾。ヘルペス脳炎の障害部位と健忘の程度、自然回復を考えるうえで貴重な症例である。

選択的意味記憶障害 (“食べ物” や “動物” の名前がわからない) をきたしたヘルペス脳炎後遺症例のMRIでは左側頭葉極から下部の領域、海馬を含む左側頭葉内側部の損傷が認められた⁸⁾。左側頭葉は種々の属性を融合し、意味記憶そのものを成立させるために重要な役割を担っていると推測されている。この“食べ物”に関する意味記憶障害は日常生活での直接的認知訓練による明らかな改善はなく経過したという。

専門技能を含む潜在記憶 (implicit memory) を定量化する神経心理学的検査を陳述記憶に障害のあるヘルペス脳炎患者に実施することは困難であるが、合唱、ピアノ、絵画などの専門的

な技能は保たれているという報告がある⁹⁾。Geffen ら⁹⁾ は、ヘルペス脳炎後に両側の前頭側頭葉の内側・外側部に損傷を認め、重篤な健忘をきたした1例（理学療法士、以下PT）を報告している。彼女は3年の経過で重篤な健忘は残存したが、即時記憶やプライミング記憶、問題解決能力は比較的保たれていた。PTとしての専門技能は保たれていたが、陳述記憶と潜在記憶を結びつけ、作動記憶をはたらかせて、個々の患者の要望に応えることはできなかった。陳述記憶の障害が重度であるほど、専門技能を獲得していても職業上多くの困難に直面する。

Pewter ら¹⁰⁾ は、ヘルペス脳炎患者において重篤な前向性健忘は42%に認められ、多くに残存すると報告している。われわれも、ヘルペス脳炎患者6名のリハ開始前（発症からの日数平均 138.6 ± 79.3 日）と再評価時（再評価間隔平均 181.5 日）の記憶障害；ウェクスラー記憶評価尺度（Wechsler memory scale-revised：WMS-R）の5項目を比較したところ、いずれの項目においても有意な改善は認められなかった¹¹⁾（表1）。ヘルペス脳炎を含む辺縁系脳炎の前向性健忘や陳述記憶の障害は長期にわたって持続するため、保持されている潜在記憶（プライミング記憶、意味記憶）にはたらきかけ汎化することが効果的と考えられている¹²⁾。

2. 抗 NMDA 受容体脳炎の回復と予後

抗 NMDA 受容体脳炎は、脳幹網様体賦活系や延髄呼吸中枢の NMDA 受容体の機能障害が原因と考えられる意識障害の遷延、中枢性低換気となり、全身合併症を生じやすく、Dalmau ら^{13, 14)} は、100 名中完全回復またはほぼ回復した例は75名、18名は重度な後遺症を残し、7名は死亡したと報告している。この疾患は、細胞膜抗原に対する抗体による脳炎で、シナプス伝達の機能障害が主な病態であることから、

表1 ヘルペス脳炎6名と抗 NMDA 受容体脳炎6名の神経心理学的検査の推移（文献11より）

	ヘルペス脳炎			抗 NMDA 受容体脳炎	
		初回	再評価時	初回	再評価時
WAIS- Ⅲ	言語性 IQ	78	84	71	86※
	動作性 IQ	77	90	79	105※
	全検査 IQ	71	86	72	95※
	言語理解	78	86	71	87※
	知覚統合	84	99	82	102※
	作動記憶	66	78	65	85※
	処理速度	63	76	76	93
WMS-R	言語性	80.8	88	82.9	103※
	視覚性	97.4	84.2	86.1	104.8※
	一般	83.2	85.4	81	103※
	注意・集中	90	88.8	75.3	96.5※
	遅延再生	65.4	79.8	67.5	92.3※

※： $p < 0.05$

WAIS-III：Wechsler adult intelligence scale-third edition, WMS-R：Wechsler memory scale-revised
ヘルペス脳炎では初回（発症から平均 138.6 ± 79.3 日）と再評価時（再評価間隔平均 181.5 日）では、有意な変化は認められなかった。抗 NMDA 受容体脳炎では、リハ開始時（発症から平均 572.8 ± 412.9 日）と再評価時（再評価間隔平均 184.8 日）では、WAIS-III では処理速度以外の項目で、WMS-R は5項目（言語性、視覚性、一般、注意・集中、遅延再生）すべてが有意に改善した。

急性期に長期昏睡状態にあっても、数カ月～数年かけて緩徐に認知機能が回復する¹⁵⁾。

抗 NMDA 受容体抗体は、統合失調症や原因不明の認知機能障害を呈する患者においても検出されることがあり、多様な認知機能障害の病態に関わっていると推定されている¹⁶⁾。その回復経過も多様である。Dalmau ら¹⁷⁾ は、抗 NMDA 受容体脳炎の回復過程では、短期記憶障害がまず改善し、遂行機能や発動性などの前頭葉症状は最後に改善してくると報告した。自験例の抗 NMDA 受容体脳炎6名の回復過程では、リハ開始時（発症から平均 572.8 ± 412.9 日）と再評価時（再評価間隔平均 184.8 日）を比較すると、記憶障害；WMS-R の5項目（言語性、視覚性、一般、注意・集中、遅延再生）すべてが有意に改善した¹¹⁾（表1）。展望記憶はリハ開始時、6名中2名で異常なく、2名は

リハ経過で改善した。6名の遂行機能はリハ開始時に平均域内にあったが、経過でさらに改善した。

Florance ら¹⁸⁾ はより早い段階（初発から3カ月以内）で免疫療法が行われた5症例では、免疫療法開始の遅れた4症例（初発から3カ月以上）より、認知機能の回復がよく、治療開始の時期と認知機能の回復は相関すると報告した。われわれの症例でも、発症から3カ月以内に治療が行われ、平均4.5カ月でリハを行った4名では、平均4カ月で記憶力や注意の改善を認め、就労、復学、在宅自立に至った。しかし前駆症状から治療（ステロイドパルス療法）に至るまで6カ月以上の日数が経過した2例では慢性期においても記憶力障害が残存したため、生活訓練や就労支援などの社会的リハを必要とした¹¹⁾。抗NMDA受容体脳炎はヘルペス脳炎とは異なる回復の経過をとる。

リハビリテーション

ヘルペス脳炎では重篤な健忘や陳述記憶の障害は残存するが、手続き記憶は比較的保たれることが多い。抗NMDA受容体脳炎では、ヘルペス脳炎と比較して健忘の回復は良好な場合が多い。しかし、メタ認知（自らの記憶の能力に対する認識）が十分に機能しないうちに社会復帰をとげ、適応障害をきたす場合がある。脳炎が頭部外傷や脳血管障害と異なる点は、辺縁系の障害によるこのような特徴的な記憶障害とその回復の経過にある。高次脳機能障害に対する標準的リハ¹⁹⁾としての医学的リハプログラムは、合併症の治療（症候性てんかんなど）や再発の予防を行いながら、医師の指示で短期と長期のゴールを設定し、リハ実施計画を立て多専門職種で実施するものである。脳炎は急性期治療に時間を要する場合があり、回復期を過ぎた時点では神経基盤や予後に基づいて、外来リ

ハ、生活訓練や就労支援などと連携してリハ計画を立てる必要が生じる。

従来の記憶障害のリハには、情報を記憶ないし想起するために記憶方略を用いる内的補助と外的な手段で代償しようとする外的補助とがある。患者の残存学習能力にある程度期待できる場合は、内的補助としての記憶方略、視覚的イメージ、言語的精緻化（初頭文字手がかり法、物語法、必要な情報を一連の手順で覚えるPQRST法）などを用いる。しかしヘルペス脳炎の重篤な健忘患者で自らの記憶障害に対するメタ認知が乏しい場合には、内的補助法は困難であり、外的補助も重症の健忘患者では使いこなすことが難しい²⁰⁾。できるだけ誤りを排除した学習過程のほうが有効である²⁰⁾。

ヘルペス脳炎患者では陳述記憶は障害されても、手続き記憶は比較的保たれている場合が多い。Cavaco ら²¹⁾ は保たれている手続き記憶を利用する方法として、5つの装置（機織り、幾何学図形装置、コントロールスティック装置、水注ぎ装置、空間列装置）を用いた視知覚運動技能の訓練を導入したところ、ヘルペス脳炎患者においても健忘のない対照群と同じように、これらの技能を獲得することができたと報告した。代償手段を導入し、誤りなき学習を行っていくことによって、これらの技能は日常生活活動全般に汎化された。このように健忘患者において、包括的なリハプログラムの中に手続き記憶を用いた視知覚運動学習の訓練を組み込むことによって、保護的な環境下での就労の可能性が高まることは留意すべき点である。

抗NMDA受容体脳炎患者では記憶障害全般の回復はおおむね良好である。しかし慢性期においても健忘が残存し、一方で手続き記憶、展望記憶、遂行機能は保持される症例も存在する¹¹⁾。この症例は、自分の過去の仕事（CAD操作）を覚えていたことから、その作業を切り

出して模擬職場訓練を行うことによって就労に必要な技能が獲得され、保護的な環境で就労となった。抗 NMDA 受容体脳炎においても慢性期に保たれている手続き記憶を利用した訓練を取り入れることによって、日常生活に汎化され、保護的な環境での就労が実現する可能性が高まる。

発症から長時間が過ぎていて記憶障害そのものの改善が望めないような場合でも、生活障害を引き起こしている記憶障害の内容を診断し、保たれている機能を利用して汎化を目指し最終的に参加（就労・復学）を目標としたリハ計画を立てることが、これからのリハ医には求められる。

文 献

- 1) 関 守信, 鈴木重明, 鈴木則宏: 辺縁系脳症. 日本臨牀 2011; **69**: 442-447
- 2) 根本英明, 高橋幸利, 湯浅龍彦: 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). Neuroinfection 2005; **10**: 44-46
- 3) 森田昭彦, 原 誠, 亀井 聡: 抗 N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) 脳炎. 日本神経救急学会雑誌 2014; **26**: 1-3
- 4) Whitley RJ, Soong SJ, Dolin R, Galasso GJ, Ch'ien LT, Alford CA: Adenine arabinoside therapy of biopsy-proved herpes simplex encephalitis. National Institute of Allergy and Infection Diseases collaborative antiviral study. N Engl J Med 1977; **297**: 289-294
- 5) Klapper PE, Cleator GM, Longson M: Mild forms of herpes encephalitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1984; **47**: 1247-1250
- 6) 松浦伸郎, 加藤栄司, 山本正士, 塩月由子, 庄司紘史: 単純ヘルペス脳炎の 1 自然軽快例. 脳と発達 1986; **18**: 331-333
- 7) 嶋田一郎, 上田進彦, 池田 学, 高石 稔, 田辺敬貴: 自然軽快後, 両側側頭葉内側部の完全破壊を呈した単純ヘルペス脳炎の 1 例. 脳神経 1993; **45**: 1161-1165
- 8) 吉野文浩, 加藤元一郎: アルツハイマー型痴呆の意味記憶障害—障害構造の分析と意味痴呆・選択的意味記憶障害例との比較—. 高次脳機能研究 2003; **23**: 119-129
- 9) Geffen G, Isles R, Preece M, Geffen L: Memory systems involved in professional skills: a case of dense amnesia due to herpes simplex viral encephalitis. Neuropsychol Rehabil 2008; **18**: 89-108
- 10) Pewter SM, Williams WH, Haslam C, Kay JM: Neuropsychological and psychiatric profiles in acute encephalitis in adults. Neuropsychol Rehabil 2007; **17**: 478-505
- 11) 浦上裕子, 山里道彦, 白岩伸子, 飛松好子: 抗 NMDA 受容体脳炎の記憶障害に対するリハビリテーション. Jpn J Rehabil Med 2016; **53**: 86-98
- 12) Miotto EC: Cognitive rehabilitation of amnesia after virus encephalitis: a case report. Neuropsychol Rehabil 2007; **17**: 551-566
- 13) Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, Dessain SK, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R, Lynch DR: Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. Lancet Neurol 2008; **7**: 1091-1098
- 14) Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, Baehring JM, Shimazaki H, Koide R, King D, Mason W, Sansing LH, Dichter MA, Rosenfeld MR, Lynch DR: Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. Ann Neurol 2007; **61**: 25-36
- 15) Iizuka T, Sakai F, Ide T, Monzen T, Yoshii S, Iigaya M, Suzuki K, Lynch DR, Suzuki N, Hata T, Dalmau J: Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan. Long-term outcome without tumor removal. Neurology 2008; **70**: 504-511
- 16) 鈴木映二, 栗田紹子, 櫻井高太郎, 武田洋司, 小山 司: 統合失調症を疑われた抗 NMDA 受容体脳炎の一例. 精神神経学会誌 2009; **111**: 1479-1484
- 17) Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R: Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. Lancet Neurol 2011; **10**: 63-76
- 18) Florance NR, Davis RL, Lam C, Szperka C, Zhou L, Ahmad S, Campen CJ, Moss H, Peter N, Gleichman AJ, Glaser CA, Lynch DR, Rosenfeld MR, Dalmau J: Anti-NMDA-receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. Ann Neurol 2009; **66**: 1-18
- 19) 厚生労働省社会・援護局障害保健福祉部, 国立障害者リハビリテーションセンター: 高次脳機能障害者支援の手引き (改訂第 2 版). 平成 20 年 11 月. Available from URL: http://www.rehab.go.jp/brain_fukyu/data/ (2016 年 3 月 25 日引用)
- 20) 三村 将: 記憶障害のリハビリテーション—間違った方がおぼえやすいのか? 努力した方がおぼえやすいか?—. 失語症研究 1998; **18**: 136-145
- 21) Cavaco S, Anderson SW, Allen JS, Castro-Caldas A, Damasio H: The scope of preserved procedural memory in amnesia. Brain 2004; **127**: 1853-1867