

<脳神経外科>

①左半身の部分痙攣にて発症した抗N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体脳炎の1例

②尾上 亮

③荒木隼人、高橋幸利*、島筒和史*、中原章徳

④広島医学

⑤2014, 67: 51-54

左半身の部分痙攣にて発症した抗 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体脳炎の 1 例

尾上 亮¹・荒木 勇人¹・高橋 幸利²
島筒 和史³・中原 章徳¹

I. 緒 言

抗 N-methyl-D-aspartate (以下 NMDA と略す) 受容体脳炎は、中枢神経系の NMDA 受容体に対する細胞膜抗体の産生によって発症する辺縁系脳炎で、若年女性に好発する自己免疫性脳炎としてさまざまな研究・報告が見られるようになり、近年急速に認知されるようになってきている。

今回われわれは、難治性の左上下肢の部分痙攣にて発症し、亜急性の経過で、アテトーゼ様の不随意運動・記憶障害・不隠・幻覚など精神症状、さらには低血圧・低換気症状により長期にわたり人工呼吸管理など集中治療を要した抗 NMDA 受容体脳炎の 1 例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

II. 症 例

症 例：24 歳，女性。

主 訴：痙攣。

既往歴：頭部外傷・先行感染・予防接種歴なし。
そのほか、特記すべきものなし。

家族歴：特記すべきものなし。

現病歴：201X 年 4 月 27 日に左下肢の部分痙攣が認められた。4 月 29 日にも同様の発作あり、5 月 1 日午後 7 時頃にも左上下肢の部分痙攣が生じたために近医を受診した。そこでは頭部 CT・MRI で異常は認められなかった。帰宅後に再度全身痙攣が出現したため、当科に救急搬送された。

来院時現症：意識清明。血圧 100/73 mmHg，脈拍 98 回/分，体温 37.1℃，動脈血酸素飽和度 96%。頭痛なし，嘔気・嘔吐なし，そのほか特記すべき神

経脱落症状を認めなかった。

検査所見：来院時の血液生化学検査では特記すべき異常所見を認めなかった。頭部 MRI 検査は入院第 1 病日・第 14 病日・第 21 病日・第 101 病日に施行したがすべてにおいて特記すべき異常所見を認めなかった (図 1)。血清での自己抗体・ウイルス抗体検査に関しては第 24 病日に行い、抗核抗体，リウマチ因子，抗ミトコンドリア抗体は陰性であった。可溶性 IL-2 レセプターは 671 U/ml (正常 221~496 U/ml) と軽度高値を認めた。サイトメガロウイルス抗体価，EB ウイルス抗体価，単純ヘルペスウイルス抗体価，水痘帯状ヘルペスウイルス抗体，ムンプスウイルス抗体価，インフルエンザウイルス抗体価，HIV 抗体価はすべて有意な上昇を認めなかった。第 16 病日の髄液検査では細胞数 24/mm³ (単核球 100.0%，多核球 0.0%)，糖 61 mg/dl，蛋白 22.3 mg/dl，CL 119.0 mEq/l，LDH 20 IU/l。第 21 病日の髄液検査では細胞数 17/mm³ (単核球 64.7%，多核球 35.3%)，糖 72 mg/dl，蛋白 23.8 mg/dl で，髄液単純ヘルペス PCR は陰性であった。胸部・腹部・骨盤部の CT 検査では明らかな腫瘍性病変は認められなかった。

経過：図 2 に示す。入院当初は意識障害や発熱・頭痛は全くなく経過するものの、痙攣発作に関してはカルバマゼピンやバルプロ酸・レベチラセタムなどにてコントロールを試みたが、発作のコントロールは不良であった。第 16 病日ころより後弓反張様の伸展反応やアテトーゼ様の四肢の動きなどが出現した。第 20 病日より幻覚・記憶障害・不隠が出現し、四肢の不随意運動が増悪、さらに中枢性低換気による呼吸不全やプレシヨック状態を呈するようになり、

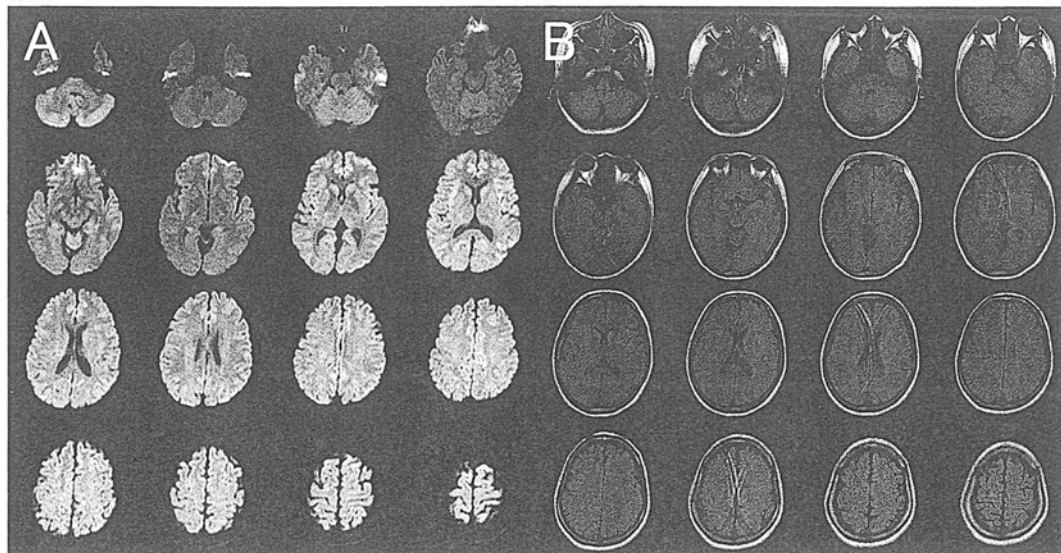


図1 入院時MRI (A: 拡散強調画像, B: FLAIR 画像)

特記すべき異常所見を認めない。

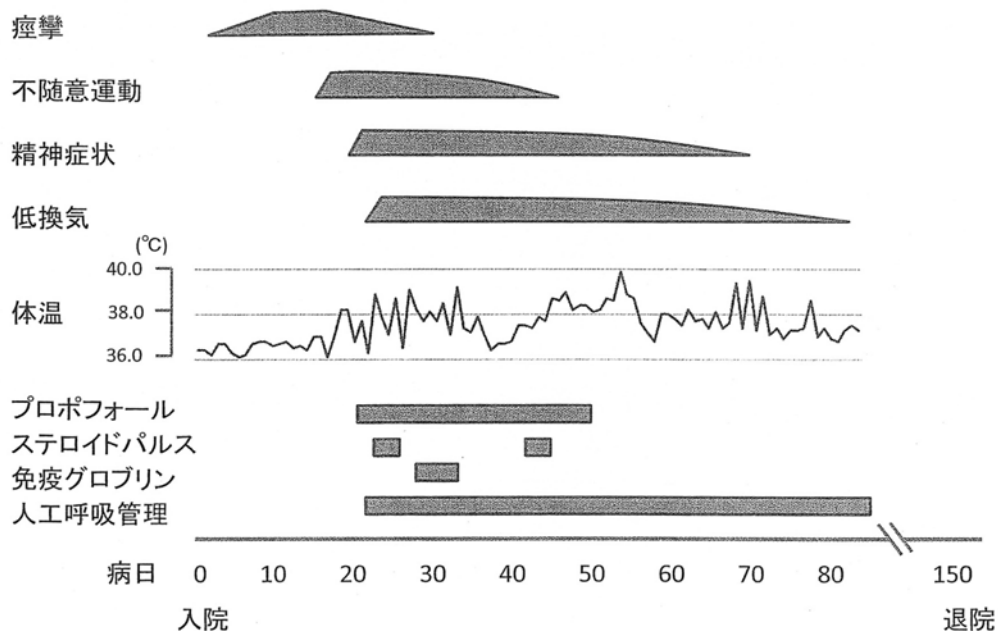


図2 入院後臨床経過

第21病日よりプロポフォール持続鎮静下に気管挿管・人工呼吸管理を開始した。第21病日に採取した髄液中のIL-6が74.4 pg/mlと高値であり、さらに病状経過より、抗NMDA受容体脳炎などの自己免疫性脳炎の可能性を疑い、第24病日よりステロイドパルス(メチルプレドニゾロン1,000 mg/day, 3日間)を、第28病日より免疫グロブリン大量療法(乾燥pH4処理人免疫グロブリン20 g/day, 5日間)を施行した。第16病日に採取した髄液および第21病日に採取した血清の抗グルタミン酸受容体(GluR)抗体を測定したところ、髄液・血清ともにGluR ϵ 2抗

体・GluR ζ 1抗体・GluR δ 2抗体において陽性であった。これらにより、抗NMDA受容体抗体脳炎と診断した。第42病日よりステロイドパルス2クール目施行。第49病日より持続鎮静を中止した。その頃より徐々に神経症状は改善。疎通性も認められるようになった。第86病日に人工呼吸器から離脱可能となった。独歩や経口摂取も可能となり、軽度の短期記憶障害のみが残存する状態で第158病日にリハビリ加療目的に転院となった。尚、入院時の胸腹骨盤部CTでは明らかな腫瘍性病変を認めなかったが、その後転院先で卵巣腫瘍の出現が認められている。

Ⅲ. 考 察

NMDA 受容体は、グルタミン酸受容体 (GluR) のうち、イオンチャンネル型 GluR に属し、中枢神経系内の興奮性シナプス伝達の中心的役割を担う分子で、必須となる GluR ζ 1 (NR1) と GluR ϵ 1~4 (NR2A~2D) あるいは GluR χ 1~2 (NR3A~3B) といったサブユニットが四つ会合した 4 量体 (複合体) 構造をとり、イオンチャンネルとして機能している^{1),2)}。抗 NMDA 受容体脳炎では自己抗体が神経細胞表面に表出する NMDA 受容体に結合して、細胞機能障害を生じると考えられている³⁾。

2007 年に Dalmau らは類似の臨床経過をたどる若年女性に好発する卵巣奇形腫に合併した脳炎を報告し、その中で、脳炎 12 症例中 9 例の血清および脳脊髄液において、NMDA 受容体に対する抗体が陽性であり、病因となっていることを明らかにし、これらの一群を卵巣奇形腫関連傍腫瘍性抗 NMDA 受容体脳炎と名付けた⁴⁾。その後類似した臨床経過をたどる抗 NMDA 受容体抗体に関連した脳炎の報告が相次いで報告されるようになり、今日これらの脳炎は抗 NMDA 受容体脳炎として近年認知されるようになってきている。

抗 NMDA 受容体脳炎の臨床的特徴は、しばしば感冒様症状ののちに、幻覚・記憶障害・性格変化などの精神症状が生じ、その後痙攣・不随意運動・運動失調・意識障害、さらには致死的な不整脈・低血圧・低換気など自律神経症状が出現し、集中治療室での治療を要することも多い。経過は数ヶ月から数年の長期にわたるが、その転帰は比較的良好であることが多く、多くの場合社会的に自立可能となるまで改善する。また髄液検査や頭部 MRI 検査などの臨床検査上の異常所見に乏しいことも特徴の一つである。

Dalmau らの報告以前より本邦において、同様の臨床的特徴を有する脳炎の存在は「若年女性に好発する非ヘルペス性辺縁系脳炎 (AJFNHE)」として知られており、Iizuka らは臨床的に AJFNHE と診断した 4 例の血清および髄液から、抗 NMDA 受容体抗体を検出し、3 例に卵巣奇形腫を確認⁵⁾し、今日では抗 NMDA 受容体脳炎と AJFNHE はほぼ同一疾患であると考えられている。AJFNHE に関しては Kamei らにより全国疫学調査⁶⁾が行われており、発症頻度は年間 0.33/10 万人、女性が 85% を占め、人工呼吸

管理を 71% の症例に要した。平均在院日数は平均 180 日 (最長 1,210 日) と長期に及ぶものの、職場および家庭復帰率はそれぞれ 46% および 37% と比較的良好である。

抗 NMDA 受容体脳炎の診断に関しては、まだその疾患概念が新しいこともあり、まだ確立したものはない。現時点では特徴的な臨床経過や血清および髄液中の抗 NMDA 抗体陽性所見および卵巣奇形腫の合併などの所見から総合的に診断されている。ただし、抗 NMDA 受容体抗体に関してはほかの神経疾患でも陽性となる場合⁷⁾⁻⁹⁾があり、抗 NMDA 受容体抗体の診断的意義やその作用に関してはさらなる病態解析の積み重ねが必要である。

今回われわれの症例では、頭痛・発熱などの感冒様の前駆症状を欠くものの、亜急性の経過で痙攣・精神症状・不随意運動が出現し、その後低換気・低血圧が生じ、遷延性の経過をたどったが、最終的には日常生活的にほぼ自立に近い状態まで改善したという臨床経過や、抗 NMDA 受容体抗体が髄液・血清ともに陽性であったこと、およびその後の経過で卵巣奇形腫の存在が明らかになったことなどから、卵巣奇形腫に関連した抗 NMDA 受容体脳炎であったと考えられる。

抗 NMDA 受容体脳炎の治療に関しては、合併する腫瘍に対する腫瘍摘出、ステロイド・免疫グロブリンの静注、血漿交換、リツキシマブ・シクロフォスファミドなどの免疫抑制薬の投与といった免疫療法、痙攣や精神症状に対する投薬コントロール、中枢性低換気に対する人工呼吸管理などといった支持療法が挙げられている^{3),10)}。抗 NMDA 受容体脳炎は無治療では回復までに非常に長期間を要し、また再発する症例があることから¹⁰⁾、早期に診断の上、これらを適切に組み合わせて治療することが重要であると考えられる。

Ⅳ. 結 語

比較的にまれな抗 NMDA 受容体脳炎の 1 例を報告した。抗 NMDA 受容体脳炎は適切な治療により比較的良好な予後が期待できる疾患であり、その特徴的な臨床経過を念頭に置き、早期診断し適切な治療を行うことが重要であると考えられた。

文 献

- 1) 高橋幸利, 向田壮一, 池上真理子, ほか:【神経

- 疾患と自己抗体】抗 GluR 抗体と脳炎, 神経内科 : 69: 350–358, 2008.
- 2) 高橋幸利, 高山留美子, 向田壮一, ほか : 【抗 NMDA 受容体脳炎】抗 NMDA 受容体複合体抗体と抗グルタミン酸受容体 ϵ 2 抗体, 最新医学 : 64: 1520–1526, 2009.
 - 3) Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al: Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies, *Lancet Neurol*: 7: 1091–1098, 2008.
 - 4) Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, et al: Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma, *Ann Neurol*: 61: 25–36, 2007.
 - 5) Iizuka T, Sakai F, Ide T, et al: Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal, *Neurology*: 70: 504–511, 2008.
 - 6) Kamei S, Kuzuhara S, Ishihara M, et al: Nationwide Survey of Acute Juvenile Female Non-Herpetic Encephalitis in Japan: Relationship to Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis, *Internal Medicine*: 48: 673–679, 2009.
 - 7) Takahashi Y: Epitope of autoantibodies to N-methyl-D-aspartate receptor heteromers in paraneoplastic limbic encephalitis, *Ann Neurol*: 64: 110–111; author reply 111–112, 2008.
 - 8) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al: Autoantibodies and cell-mediated autoimmunity to NMDA-type GluRepsilon2 in patients with Rasmussen's encephalitis and chronic progressive epilepsy partialis continua, *Epilepsia*: 46 Suppl 5: 152–158, 2005.
 - 9) 六反田拓, 稲富雄一郎, 米原敏郎, ほか : 血清・髄液中抗グルタミン酸受容体抗体陽性が診断を混乱させた glioblastoma の 1 例, *臨床神経学* : 48: 497–500, 2008.
 - 10) 関 守 : 【抗 NMDA 受容体脳炎】抗 NMDA 受容体脳炎の治療, *最新医学* : 64: 1585–1591, 2009.