

<シンポジウム 3—1>抗 NMDA 受容体抗体陽性脳症

# 若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎 (AJFNHE) との 関係・異同

亀井 聡

(臨床神経, 48 : 916—919, 2008)

**Key words** : 若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎, 抗NMDAR脳炎, 全国調査, 卵巣奇形腫

## はじめに

1997年に教室の西村らは、若年女性で精神症状にて発症し、急性期に意識障害・痙攣などの重篤な病像を呈し、遷延経過を示すも、長期予後は良好な5症例を報告<sup>1)</sup>した。その後、自験脳炎の一連89例の解析から、このような症例群は従来知られている脳炎とことなる特徴を有する疾患であることを明らかにし、若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎(Acute Juvenile Female Non-Herpetic encephalitis : AJFNHE)として提唱した<sup>2)</sup>。

一方、2007年にDalmau Jらは、卵巣奇形腫に合併する抗N-methyl-d-aspartate receptor (NMDAR)脳炎を報告<sup>3)</sup>した。さらに、この脳炎の臨床像がAJFNHEと類似していることから、Iizuka Tらは、AJFNHEと臨床診断した4例の抗NMDAR NR1/NR2 heteromer抗体を検討し、全例陽性を示し、3例にて卵巣奇形腫を確認したと報告<sup>4)</sup>した。

本稿では、1. AJFNHEと抗NMDAR脳炎の臨床的特徴とその比較、2. 現在もちいられているNMDA型グルタミン酸受容体 (glutamate receptor : GluR)抗体におけるエピトープの相違、3. 最近、われわれが実施したAJFNHEの全国調査の概要、および4. AJFNHE, 抗NMDAR抗体、および卵巣奇形腫の相互の関係と今後の問題点について述べる。

## 1. AJFNHEと抗NMDAR脳炎の臨床的特徴とその比較

2004年に報告したAJFNHE<sup>2)</sup>と2007年のDalmau Jらによる抗NMDAR脳炎<sup>3)</sup>の臨床的特徴とその比較をTable 1に示す。両報告とも、全例女性で、発症年齢は若年成人に多く、感冒様の前駆が高率にみられ、初発は精神症状で発症することが多く、痙攣・意識障害・不随意運動が主要症候で、人工呼吸器管理を必要とする症例が多いこと、急性期は重篤で遷延経過を呈し一致している。転帰は、われわれは全例軽快しているが、Dalmau J<sup>3)</sup>は75%の症例が軽快、25%が死亡と報告している。本症では急性期はきわめて重篤であるので、死亡に

たるばあいもあると考える。MRIは、自験例は正常が多いが、Dalmau J<sup>3)</sup>は正常が2例で、側頭葉内側をはじめ多彩な所見を呈している。一方、自己抗体は、AJFNHEがGluR  $\epsilon$ 2抗体が高率に陽性であるのに対し、Dalmau J<sup>3)</sup>はGluRのNMDAR NR1とNR2を認識するヘテロ二重末端の抗体を検出している。そして、Dalmau Jの報告<sup>3)</sup>は卵巣奇形腫がみとめられる(1例は縦隔奇形腫)のに対し、われわれの症例はこの時点では未検討である。このように、両者の臨床像はほぼ同一である。

## 2. NMDA型GluR抗体におけるエピトープの相違

抗GluRのイオンチャネル型は中枢神経系の早い興奮性シナプス伝達の役割を担い、NMDA型・AMPA型などの分子多様性が存在する。NMDA型受容体は複数のサブユニットから構成される。従来、本邦にて、高橋が測定しているのはNMDA受容体のGluR  $\epsilon$ 2(別名NR2B)の神経細胞表面のN末端を認識する抗体である<sup>5)</sup>のに対し、Dalmau Jの抗体はNR1とNR2の複合体ドメインを認識している<sup>3)</sup>。つまり、いずれもNMDAR抗体であるが、Dalmauの抗体がNR1/NR2 heteromersからなる立体的エピトープであるのに対し、高橋の抗体はNR2サブユニットのみを認識する線状のエピトープと考えられており、このエピトープの相違が本症における抗体検出の相違を呈していると考えられる。

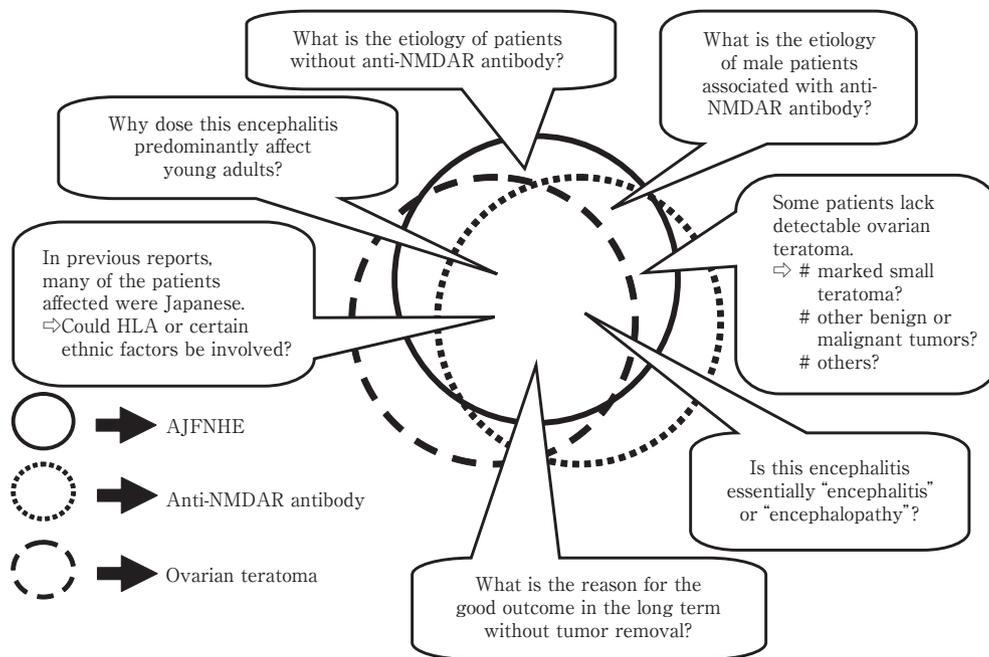
## 3. AJFNHEの全国調査の概要

最近、実施したAJFNHEの全国調査の概要を示す。方法は、病因が確定できなかった脳炎・脳症で、急性期に重篤で1カ月以上の遷延化もしくは死亡した症例を対象に、全国200床以上の内科、神経内科、救急救命科、小児科の5,030施設にアンケート調査を実施した。調査基準の合致を確認した症例、年間発症率は2004.4~2007.3の3年間の症例を対象として、年間発症率と地域差、性別、発症年齢、在院期間、臨床症状・症候、呼吸障害とその対応、検査所見、転帰・治療実態および腫瘍の合併について検討した。

**Table 1** Comparison of clinical features between AJFNHE and Anti-NMDAR encephalitis.

	AJFNHE 11 patients (Kamei S: 2004 <sup>2)</sup> )	Anti-NMDAR encephalitis 12 patients (Dalmau J et al: 2007 <sup>3)</sup> )	Similarity
Female	100%	100%	◎
Age of onset (years)	17 to 37	14 to 44	◎
Prodrome	81%	83%	◎
First neurological symptom	psychosis (100%)	psychosis (75%) memory loss → psychosis (25%)	◎
Convulsions	100%	92%	◎
Consciousness disturbance and involuntary movements	100%	100%	◎
Mechanical ventilation	81%	83%	◎
Outcome	improvement 100%	improvement 75%, death 25%	○
MRI finding (number of patient)	normal (10), medial temporal lobe (1)	normal (2), medial temporal lobe (3), and other lesions (7).	△
Antibody	GluR ε2	NMDAR NR1/NR2 heteromers	○
Ovarian teratoma	Have yet to examine for these conditions at the time of publication.	11 patients, and mediastinal teratoma in 1 patient	

AJFNHE = acute juvenile female non-herpetic encephalitis, NMDAR = N-methyl-d-aspartate receptor, MRI = magnetic resonance imaging, GluR = glutamate receptor.



**Fig. 1** The relationships and the remaining unresolved problems between AJFNHE, anti-NMDAR antibody, and ovarian teratoma.

AJFNHE = acute juvenile female non-herpetic encephalitis, NMDAR = N-methyl-d-aspartate receptor.

有効回答は1,279施設(25%)で、基準合致は90例であった。2005年の人口統計を基にした年間発症率は人口100万あたり0.33例で、地域差はなかった。性別では女性が85%と多く、発症年齢は平均26歳、在院期間は平均で180日であった。臨床症状・症候では、上気道感染症状などの前駆症状が

65%の症例で見られ、初発症状は発熱と精神症状が各々90%と高率であった。経過中では、意識障害が92%の患者で見られ、急激な血圧変動が78%、痙攣が65%、不随意運動が55%で出現していた。なお、発症から神経症候の改善をみとめるまでの期間は平均で149日を要していた。呼吸障害は、入院時に

は30%の症例であったが、全経過中では71%に増加し、経過中に人工呼吸器管理を要した症例は78%であった。人工呼吸器の装着期間は、平均102日、最大は933日を要していた。

検査所見では、入院時の初回髄液所見は、軽度の変化であった。脳波では、全般性徐波や発作性異常を89%の症例でみとめ、頭部MRIでは、約3/4が異常を検出せず、1/4で側頭葉内側に異常信号をみとめた。

抗神経抗体は、高橋によるNMDA受容体の単一サブユニットを標識する抗GluR抗体は、検討した24例中16例(67%)にて、血清または髄液において検出されていた。一方、Dalmau JのNMDAR NR1/NR2 heteromerの抗体は検討した4例中、全例で陽性であった。

転帰では、死亡が7%、退院し社会復帰が46%、家庭にもどれたのが37%と、急性期重篤で遷延化するが、長期予後は比較的良好であった。後遺症は、高次機能障害39%、精神症状23%、てんかん23%が多かった。治療実態では、抗ウイルス薬89%、ステロイド83%と多く、免疫グロブリン大量療法も32%で、血液浄化は3%であった。

腫瘍の合併は、精査された59例中23例(39%)でみとめた。腫瘍の詳細について記載のあった22例中、全例が卵巣腫瘍であった。しかも、奇形腫がもっとも多かった(17例)。

以上より、今回の集積例は若年女性に好発し、きわめて均一の臨床像を呈し、従来AJFNHEとして報告されたもの<sup>2)</sup>と合致していた。さらに、本症の年間発症率が人口100万あたり0.33であること、発症率に地域差がないこと、呼吸障害は約7割と高頻度に出現し、人工呼吸器管理されていたこと、急性期は重篤だが、長期予後は良好であること、腫瘍合併が約4割で確認され、卵巣奇形腫が多いことを明らかにした。

#### 4. AJFNHE, 抗NMDAR抗体, および卵巣奇形腫の相互の関係と今後の問題点

相互の関連をFig.1に示す。AJFNHE, 抗NMDAR抗体, 卵巣奇形腫は多くの部分でオーバーラップしていると考えられる。しかし、重なりがない部分が問題点として残る。つまり、抗NMDAR抗体陰性例の病因, 男性例の病因, 卵巣奇形腫が

MRIでも確認できない症例の病因が挙げられる。さらに、オーバーラップの部分でも、日本人の報告例が多い理由、なぜ若年成人に好発するのか、そして、長期予後が良好である理由はなにか、さらに本症は本質的に、脳炎なのかあるいは脳症なのかなど、依然未解決の課題も多いと考える。

#### まとめ

抗NMDAR関連脳炎とAJFNHEの関連・異同について述べた。両者はほぼ同一であると考えられ、AJFNHEが特異な臨床像から捉えた疾患概念なのに対し、抗NMDAR関連脳炎は腫瘍と関連した抗体から捉えた疾患概念と考えた。AJFNHEの全国調査から、本症の年間発症率が人口100万あたり0.33であること、発症率に地域差がないこと、呼吸障害は約7割と高頻度に出現し、人工呼吸器管理されていたこと、急性期は重篤であるが、急性期を乗り切れれば長期予後は良好であること、および腫瘍合併が約4割で確認され、卵巣奇形腫がもっとも多いことを明らかにした。

#### 文 献

- 1) 西村敏樹, 三木健司, 小川克彦ら: 無菌性非ヘルペスウイルス性急性脳炎の病態—若年女性におこり, 強い意識障害と遷延性経過を示すが転帰比較的良好な1群について—, *Nuroinfection* 1997; 2: 74—76
- 2) 亀井 聡: 若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎 (Acute Juvenile Female Non-Herpetic Encephalitis: AJFNHE), *神経研究の進歩* 2004; 48: 827—836
- 3) Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, et al: Paraneoplastic anti-N-Methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007; 61: 25—36
- 4) Iizuka T, Sakai F, Ide T, et al: Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: Long-term outcome without tumor removal. *Neurology* 2008; 70: 504—511
- 5) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al: Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. *Neurology* 2003; 61: 891—896

**Abstract****Relationship between anti-NMDAR encephalitis and acute juvenile female non-herpetic encephalitis (AJFNHE)**

Satoshi Kamei, M.D.

Division of Neurology, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine

The relationships between AJFNHE (Kamei S: 2004) and anti-N-methyl-d-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis (Dalmau J et al: 2007) is discussed. The comparative clinical features in both reports revealed that most were young adult women, a prodrome was presented in 80%, the first neurological symptom was psychosis, the main symptoms included convulsions, consciousness disturbance, and involuntary movements, and mechanical ventilation was required in 80%. Dalmau reported that ovarian teratoma was demonstrated in 11 out of 12 patients, and mediastinal teratoma in 1 patient. We had yet to examine these conditions at the time of publication. AJFNHE and anti-NMDAR encephalitis are thus considered to be the same condition. AJFNHE represents a clinical concept based on the specific clinical features, and anti-NMDAR encephalitis represents a clinical entity based on the neuro-oncological findings. A nationwide survey of AJFNHE was undertaken in Japan. Collected patients predominantly were young adult women. Their clinical features were uniform and also in concordance with those previously reported as AJFNHE. This survey revealed that the annual incidence was 0.33/10<sup>6</sup> population, respiratory failure was observed in 70% and required care with mechanical ventilation, associated tumors were demonstrated in 40% and ovarian teratoma was the most frequent.

(Clin Neurol, 48: 916—919, 2008)

**Key words:** acute juvenile female non-herpetic encephalitis, anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis, nationwide survey, ovarian teratoma

---