

症例報告

自己免疫介在性と考えられた new-onset refractory status epilepticus の 1 例

石倉 照之¹⁾³⁾ 奥野 龍禎¹⁾ 荒木 克哉¹⁾
高橋 正紀¹⁾ 渡部 健二²⁾ 望月 秀樹^{1)*}

要旨：症例は 23 歳男性である。先行感染後に強直間代性痙攣を発症し、抗てんかん薬による治療にもかかわらず、痙攣発作を繰り返した。ウイルス学的検査や抗神経抗体は検索した範囲では陰性で、原因不明であったことから、new-onset refractory status epilepticus (NORSE) と呼ばれる症候群に合致する臨床像であった。ステロイドパルス療法、免疫吸着療法及び経静脈的免疫グロブリン療法を行い痙攣の頻度が減少したが、意識障害は遷延した。本患者血清を用いてラット脳の免疫染色を行ったところ、海馬神経細胞の核及び細胞質が染色され、自己免疫介在性であることが示唆された。

(臨床神経 2015;55:909-913)

Key words : new-refractory status epilepticus (NORSE), 自己免疫性脳炎, てんかん重責, 抗神経抗体

はじめに

New-onset refractory status epilepticus (NORSE) とは発熱後 1 週間程度で強直間代性痙攣を呈し、難治性のもてんかんが継続する症候群であり、Smith らが 2005 年に提唱した概念である¹⁾。若年女性に好発し、髄液細胞数が軽度増加している、脳 MRI で側頭葉に病変を認めることが多いことが特徴である。Smith は 7 例の NORSE の症例を報告しているが、予後不良であり原因は不明とされている。我々は NORSE の臨床症状を呈し、免疫染色の結果から自己免疫の介在が疑われた症例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：23 歳、男性

主訴：痙攣及び意識障害

家族歴：特記事項なし。

既往歴：特記事項なし。

生活社会歴：職業：建築業、喫煙 20 本/日×4 年、機会飲酒。

内服歴：なし。

現病歴：2011 年 7 月某日より 38°C 台の発熱と倦怠感が出現したため、A 病院を受診した。血液検査にて白血球と血小板の減少を認め、発熱 4 日後に B 病院を紹介受診した。しかし、受診時は発熱や倦怠感が軽快していたため、特に精査さ

れず経過観察となった。発熱 6 日後の夕方に職場の同僚が本人と電話をしたときは普段どおり会話をしていたが、発熱 7 日後（第 1 病日）に出勤せず、同日夕方に自宅ベランダに全裸で倒れ、呼びかけに全く応じなくなっているところを同僚に見送られた。当院高度救命救急センターに搬送され、緊急入院となった。

来院時現症：身長 173 cm、脈拍 80/分・整、血圧 120/80 mmHg、体温 38.2°C、SpO₂ 99% (room air)。心音と呼吸音は正常で明らかな皮疹は認めなかった。

神経学的所見：意識状態は GCS: E1V1M4、脳神経系では瞳孔は両側 2.5 mm、対光反射は直接、間接ともに迅速、睫毛反射を認めたが追視はしない。項部硬直は軽度認め、ケルニッヒ徴候はなかった。自発的な動きは四肢にわずかに認めるのみで、特徴的な不随意運動はなく、左顔面の間代性痙攣から始まり、その後両上肢から全身へと広がっていく数分程度の発作を断続的に繰り返しており、しばしば重積化した。深部腱反射は四肢で低下しており、病的反射は認めなかった。

検査所見：血液検査では WBC: 9,090/μl と白血球の軽度上昇を認めるのみであった。血液生化学検査では Cr: 1.71 mg/dl、CK: 25,611 U/l と高 CK 血症と腎機能低下を認めた。NH3、ビタミン B1、ACE は正常であった。抗核抗体、ds-DNA 抗体、SS-A 抗体、SS-B 抗体、GAD 抗体、MPO-ANCA、PR3-ANCA はいずれも陰性であった。甲状腺機能は正常でサイログロブリン抗体、甲状腺ペルオキシダーゼ抗体はいずれも陰性で

*Corresponding author: 大阪大学医学部附属病院神経内科・脳卒中科 [〒 565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2]

¹⁾ 大阪大学医学部附属病院神経内科・脳卒中科

²⁾ 大阪大学医学部医学科教育センター

³⁾ 現：大阪府立急性期・総合医療センター神経内科

(Received May 18, 2015; Accepted August 3, 2015; Published online in J-STAGE on October 28, 2015)

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-000757

あった。髄液所見は細胞数 $17/\mu\text{l}$ (多核球: $1/\mu\text{l}$, 単核球: $14/\mu\text{l}$), 蛋白 36 mg/dl , 糖 14 mg/dl (血液: 104 mg/dl) と軽度の単核球優位の細胞数上昇と糖の低下を認めた。IgG 2.2 mg/dl 及び IgG index 0.923 と増加していたが, ミエリン塩基性蛋白は 69 pg/ml と正常でオリゴクローナルバンドは認めなかった。一般培養, 抗酸菌培養, クリプトコッカス抗原はいずれも陰性であった。単純ヘルペス DNA は PCR 法で陰性であった。インフルエンザ A 及び B 型抗原, 血清クリプトコッカス抗原, 日本脳炎 IgG 抗体, ムンプス IgG 抗体, トキソプラズマ IgM IgG 抗体, コクサッキー A9, B1, B3 及びエコー 3, 9 の IgG 抗体は陰性であった。CEA, CA19-9, AFP, SCC, シフラ, NSE, HCG β , sIL-2R 等の腫瘍マーカーはすべて正常範囲内であった。胸腹部 CT, FDG-PET で悪性腫瘍を示唆する所見はなかった。脳波検査では, びまん性の θ 波を背景に右半球優位全般性に高振幅 δ 波や棘徐波複合を頻発しており, しばしばその群発を認めたが, 焦点の存在を示唆する突発波や extreme delta brush は認めなかった。抗 NMDA 受容体抗体, 抗 AMPA 受容体抗体, 抗 GABA (B) 受容体抗体, 抗 mGluR1 抗体, 抗 mGluR5 抗体, 抗 LGI1 抗体及び抗 Caspr2 抗体, NMDA 型 GluR のサブユニットに対する抗体である抗 GluR ϵ 2-NT2 抗体, 抗 GluR ϵ 2-CT1 抗体, 抗 GluR δ 2-NT 抗体, 抗 GluR δ 2-CT 抗体²⁾³⁾を測定したが, これら神経細胞表面およびシナプスの蛋白に対する抗体は全て陰性であった。Hu 抗体, Yo 抗体, Ri 抗体, Ma2 抗体, CV2 抗体はすべて陰性であった。本患者血清を用いてラット脳の免疫染色を行ったところ, 海馬神経細胞の核と細胞質が染色された (Fig. 1)。またラット海馬由来可溶性蛋白に対して患者血清を用いて免疫沈降法を行ったところ, 150 kDa から 225 kDa の間に正常対照者や疾患対照で

出現していないバンドを認めた (Fig. 2)。

経過: 入院時の髄液検査では単核球優位の細胞数上昇と糖の低下を認め, 脳炎と診断した。ヘルペス脳炎等を疑い, 初期治療としてアシクロビルを投与した。痙攣重積が続くため, フェニトインの静注を繰り返したが, 痙攣のコントロールは

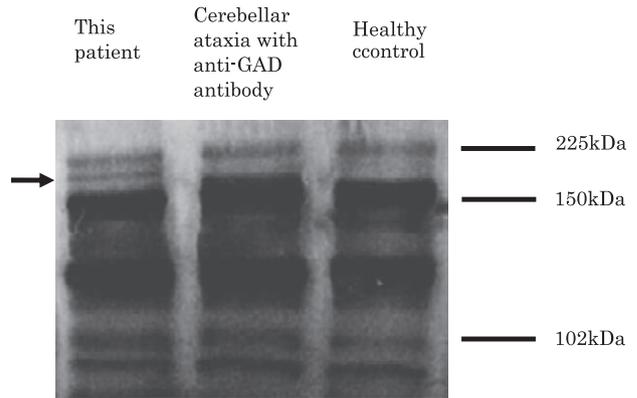


Fig. 2 Immunoprecipitation of protein from rat hippocampus using patient's serum.

The protein from rat hippocampus tissue homogenate was precipitated with serum and Protein G sepharose and loaded onto 10% SDS-PAGE gels. Then, blots were visualized by silver staining. This patient's serum binds to protein ranged from 150 kDa to 225 kDa (arrow). Serum from a patient with anti-GAD antibody associated ataxia or a healthy adult were used as controls (middle or right lane, respectively). This data is a representative of three independent experiments.

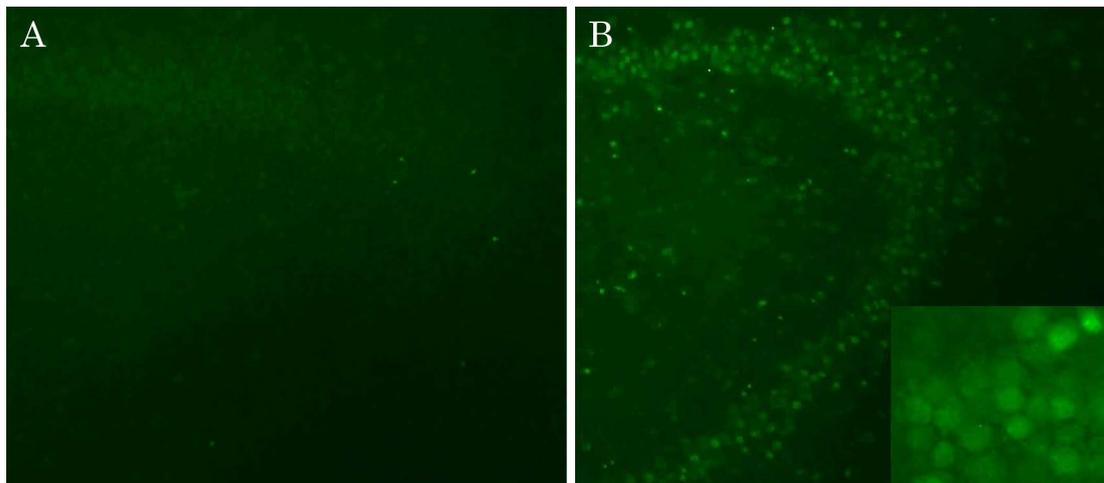


Fig. 1 Immunostaining of rat hippocampus using patient's serum (magnification $\times 100$, inset $\times 400$).

A frozen section ($10\text{ }\mu\text{m}$) of rat hippocampus was fixed with 4% PFA in PBS on slide glass, then blocked with 1% BSA for 30 minutes. 1/500 diluted serum from control (A, patient with multiple system atrophy) or this patient (B) were applied to the sections and incubated at 4°C overnight. After washing with PBS three times, sections were incubated with anti-human IgG conjugated with FITC for 1 hour. This data is a representative of three independent experiments. A: No immunoreactivity was seen. B: Nucleus and cytoplasm were stained.

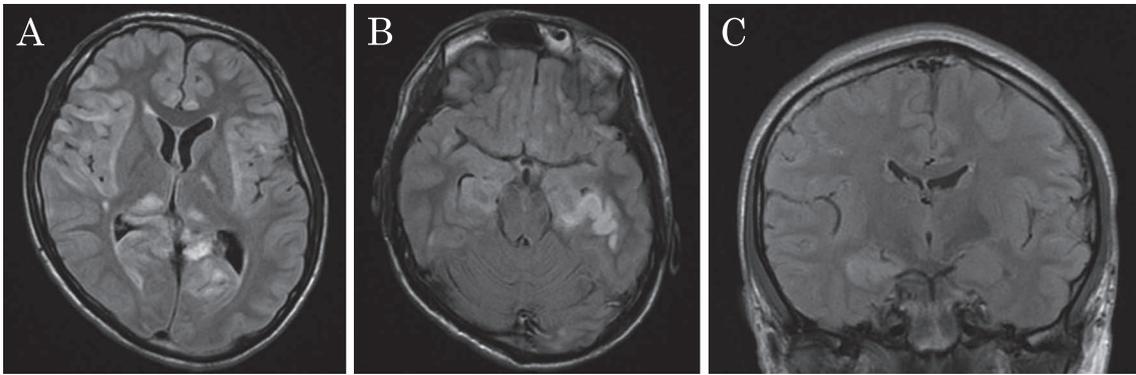


Fig. 3 Brain magnetic resonance images (MRI).

A, B, C: Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) axial (3.0 T; TR 500 ms, TE 10 ms) and coronal (3.0 T; TR 500 ms, TE 10 ms) images on day 5 revealed high intensity area in both hippocampus, thalamus and insula cortex.

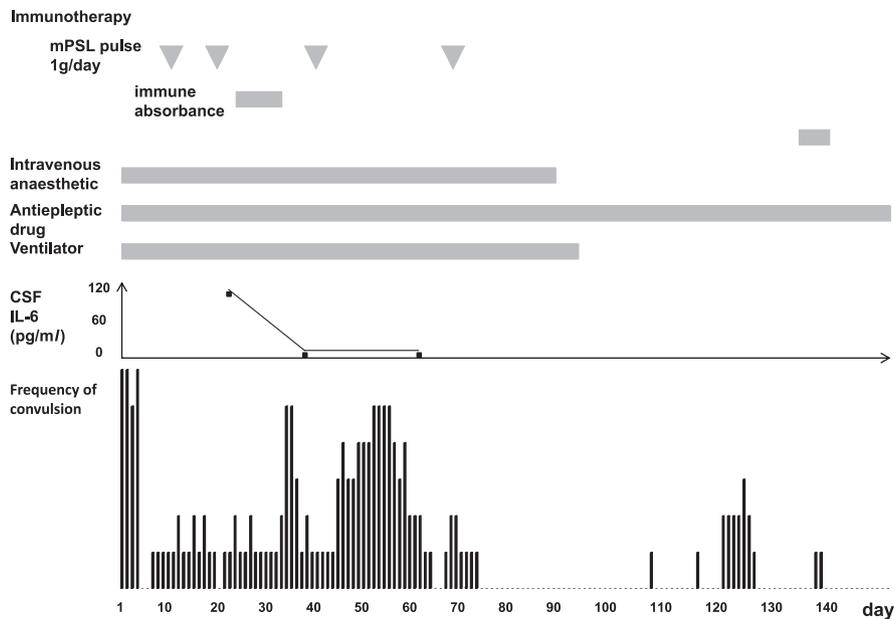


Fig. 4 Clinical course.

Despite use of antiepileptic drugs (phenytoin, phenobarbital, zonisamide and levetiracetam) and intravenous anaesthetics (thiamilal, midazolam, diazepam and propofol), the convulsive attacks were not resolved. After treatments with high-dose intravenous methylprednisolone and immunoadsorption plasmapheresis, the level of CSF IL-6 decreased, followed by the gradual reduction of convulsions.

不良であった。ミダゾラム、デブプリバンを追加し徐々に増量したが、痙攣は止まらず、チアミラールも追加で投与した。第5病日の脳MRIでは、FLAIRで両側海馬、視床及び島皮質にかけて高信号域を認めた (Fig. 3)。髄液中の単純ヘルペスがPCR法で陰性であり、自己免疫性介在性辺縁系脳炎の可能性が高いと考え、第12病日にステロイドパルス療法を開始した。しかしチアミラールを減量すると痙攣が出現するため、第24病日から免疫吸着療法を計5回施行した。施行前には髄液IL-6は109 pg/mlと著明に増加していたが、第35病日には4.5 pg/mlと低下しており有効と判断した。その後ステロイド

パルス療法を追加し、痙攣の頻度が徐々に減少したため、静注の抗てんかん薬を中止し、バルプロ酸150 mg、フェノバルビタール160 mg、フェニトイン550 mg、トピラマート400 mgの経胃管投与に切り替えた。静注の抗てんかん薬を中止しても痙攣が抑制できるようになり、第90病日には人工呼吸器を離脱した。その後一時的に痙攣の頻度が再度増えたため経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg) を追加したところ、痙攣はほぼ消失した。意識状態は改善せず無動無言のままであったが、病状が安定したため第150病日、療養型病院に転院となった (Fig. 4)。

考 察

先行感染後に痙攣と意識障害を来した急性脳炎の1例を経験した。本症例は複数の抗てんかん薬や鎮静薬を投与したにもかかわらず、痙攣が持続した。血清ウイルス抗体価及び髄液のPCR法からヘルペス脳炎を含めた各種ウイルス性脳炎が否定的であり、更に血液検査から低血糖脳症、肝性脳症、ウェルニッケ脳症等の代謝性脳症は否定的であった。また、各種自己抗体が陰性であり、腫瘍マーカー、FDG-PETで異常を認めなかったことから膠原病に伴う脳炎及び傍腫瘍性脳炎は否定的であった。自己免疫性脳炎²⁾³⁾を疑い、既知の神経細胞表面に対する自己抗体と傍腫瘍症候群で出現する自己抗体を測定したが、いずれも陰性であった。各種検査で脳症の原因が不明であり、先行感染と思われる発熱の後、治療抵抗性の難治性けいれんを呈し、機能予後が不良であった点から、臨床経過はNORSEに一致すると考えた。

NORSEは先行感染後に難治性てんかんを起こす原因不明の症候群であり、Smithらが提唱した概念である¹⁾。De novo cryptogenic refractory multifocal febrile status epilepticus, idiopathic catastrophic epileptic encephalopathy, status epilepticus owing to presumed encephalitis, devastating epilepsy in school-age children (DESC), acute nonherpetic encephalitis with refractory repetitive partial seizures (AERPRS), febrile infection-related epileptic syndrome (FIRES)などは様々な名称で呼ばれることがある⁴⁾⁵⁾がすべて同一概念である。Smithは7例のNORSEの症例を報告しているが5例は多臓器不全で死亡、2例は植物状態であり、予後不良であると報告している。NORSEは先行感染の存在からなんらかの感染や免疫学的機序の関連が考えられるが、Smithの報告した7例のうちIVIgが奏功した症例はなく、病理解剖を行った2例についてもgliosisを認めるのみで、免疫細胞はみとめず所見に乏しかった。しかし、その後の報告でNORSEの臨床経過を示した症例に対し、早期にステロイドパルス療法やIVIg等の免疫療法を行うことで良好な予後が得られた報告⁶⁾⁷⁾もある。本症例は患者血清が神経細胞を認識しているという点、免疫沈降法で抗原物質と思われるバンドを認める点、さらにステロイドパルス療法、免疫吸着療法及びIVIg施行後、痙攣の頻度が減少し、髄液細胞数及びIL-6が低下した点から免疫学的な機序が働いていると考えられる。NORSEの原因は不明であるが自己免疫も含む様々な原因の脳症が均一な症候群を示しているという見方もあり⁸⁾、本症例はNORSEが感染後の自己免疫機序によって起こりうるといふ仮説を支持する症例であると思われる。

また本症例は免疫療法に対して反応し、痙攣は改善したが、入院後6ヶ月たっても無動無言状態であり、神経機能回復は見られなかった。DavisらやMiyaらはautoimmune epilepsy⁹⁾¹⁰⁾で出現する自己抗体には神経細胞表面およびシナプスの蛋白に対する抗体と神経細胞内蛋白に対する抗体の2種類に分かれ、前者は免疫治療反応性が良いが、後者は悪く、機能予後も悪いと述べている¹¹⁾¹²⁾。本症例においては、血清を用いた間接抗体法の結果、核を中心に細胞内が染色されていた。し

たがって本例では神経細胞の核及び細胞質蛋白をターゲットとした自己抗体が出現していた可能性が示唆される。機能予後が不良であったのは細胞内蛋白が自己免疫のターゲットになっていたためであった可能性も考えられる。

神経細胞の細胞内蛋白を認識し、神経障害との相関が確立している自己抗体としてはHu抗体(anti neuronal nuclear antibody type 1, (ANNA-1))、Ri抗体(ANNA-2)、Ma2抗体、CV2抗体等があげられるが、本例はいずれも陰性であった。ZIC4抗体及びANNA-3は神経細胞の核に結合する抗体であり、本例では未検であるが、これらが出現するのは肺小細胞癌をはじめとする悪性腫瘍に伴う小脳炎であり¹³⁾¹⁴⁾、本例とは明らかに異なる。Purkinje cell cytoplasmic autoantibody type 2 (PCA-2)も神経細胞の細胞質を認識する抗原未同定の自己抗体であるが、通常は肺小細胞癌に伴う小脳炎に出現する抗体であり、280 kDaの蛋白を認識することから¹⁵⁾本症例で出現している抗体とは異なると考えられた。本症例の自己抗体は未報告のものである可能性があり、今後さらに詳細な検討が必要と思われる。

NORSEは定義の中に原因不明、特発性であることも含まれているが、その中には本例のように免疫療法がある程度効果を示す場合もある。また本例では神経細胞を認識する自己抗体が出現しており、神経細胞に対する自己免疫機序が病態において重要な役割を果たしている可能性が示唆された。NORSEの臨床症状を示した症例に対しては、既知の抗体が陰性であっても免疫療法の施行を検討する必要があると思われる。

謝辞: 本症例の診療に当たり多大な助言を頂いた大阪大学高度救命センターの池岡均先生、また本症例の抗神経抗体を測定して頂いた国立病院機構静岡てんかん・神経医療センターの高橋幸利先生、ペンシルバニア大学神経内科学のJoseph Dalmau先生に深謝致します。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Wilder-Smith EP, Lim EC, Teoh HL, et al. The NORSE (new-onset refractory status epilepticus) syndrome: defining a disease entity. *Ann Acad Med Singapore* 2005;34:417-420.
- 2) 高橋幸利, 山崎悦子, 西村成子ら. 急性辺縁系脳炎・脳症とNMDA型グルタミン酸受容体. *臨床神経* 2008;48:926-929.
- 3) 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.
- 4) Puoti G, Elefante A, Saracino D, et al. New-onset refractory status epilepticus mimicking herpes virus encephalitis. *Case Rep Neurol* 2013;5:162-167.
- 5) Ismail FY, Kossoff EH. AERPRS, DESC, NORSE, FIRES: multi-labeling or distinct epileptic entities? *Epilepsia* 2011;52:e185-189.
- 6) Gall CR, Jumma O, Mohanraj R. Five cases of new onset refractory status epilepticus (NORSE) syndrome: outcomes with early immunotherapy. *Seizure* 2013;22:217-220.

- 7) 山本大介, 内山 剛, 武内智康ら. 発症早期から血漿交換を含む免疫療法をおこなった, 難治性頻回の部分発作重積を呈した急性脳炎の 1 例. 臨床神経 2014;54:715-720.
- 8) Costello DJ, Kilbride RD, Cole AJ. Cryptogenic new onset refractory status epilepticus (NORSE) in adults-Infectious or not? J Neurol Sci 2009;277:26-31.
- 9) Davis R, Dalmau J. Autoimmunity, seizures, and status epilepticus. Epilepsia 2013;54 Suppl 6:46-49.
- 10) Miya K, Takahashi Y, Mori H. Anti-NMDAR autoimmune encephalitis. Brain Dev 2014;36:645-652.
- 11) Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Dalmau J. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. Neurology 2011;77:179-189.
- 12) 高橋幸利. 自己免疫性介在性脳炎・脳症診断・治療スキーム. 臨床神経 2012;52:836-839.
- 13) Chan KH, Vernino S, Lennon VA. ANNA-3 anti-neuronal nuclear antibody: marker of lung cancer-related autoimmunity. Ann Neurol 2001;50:301-311.
- 14) Bataller L, Wade DF, Fuller GN, et al. Cerebellar degeneration and autoimmunity to zinc-finger proteins of the cerebellum. Neurology 2002;59:1985-1987.
- 15) Vernino S, Lennon VA. New purkinje cell antibody (PCA-2): marker of lung cancer-related neurological autoimmunity. Ann Neurol 2000;47:297-305.

Abstract

A case of new-onset refractory status epilepticus (NORSE) with an autoimmune etiology

Teruyuki Ishikura, M.D.^{1,3)}, Tatsusada Okuno, M.D., Ph.D.¹⁾, Katsuya Araki, M.D.¹⁾, Masanori P. Takahashi, M.D., Ph.D.¹⁾, Kenji Watabe, M.D., Ph.D.²⁾ and Hideki Mochizuki, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Osaka University Hospital

²⁾Osaka University Faculty of Medicine Medical Education Center

³⁾Present address: Osaka General Medical Center

A 23-year-old man presented tonic-clonic seizure a week after an episode of antecedent infection. Although several anticonvulsants were used, convulsive attacks were not resolved and intravenous anesthetics were used to stop status epilepticus. After combination of immunotherapies (high-dose intravenous methylprednisolone, immune absorbance and intravenous immunoglobulin (IVIg) therapies), frequency of convulsive attacks decreased, however, disturbance of consciousness was not recovered. All anti-neuronal antibodies tested were negative. Indirect immunofluorescence using the serum and rat brain section revealed positive signals in cytoplasm and nucleus in hippocampal neurons, strongly suggesting that this case has an autoimmune pathogenesis. The clinical features and course of this patient are well consistent with those in new-onset refractory status epilepticus (NORSE). The result of immunohistochemical analysis supports the hypothesis that NORSE has an autoimmune pathomechanism.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2015;55:909-913)

Key words: new-refractory status epilepticus (NORSE), autoimmune encephalitis, status epilepticus, anti-neuronal antibody