

＜教育講演 2＞

## 抗 NMDA 受容体抗体脳炎の臨床と病態

飯塚 高浩

(臨床神経, 49 : 774—778, 2009)

Key words : NMDA受容体, 統合失調症, ジスキネジア, 中枢性低換気, 卵巣奇形腫

### はじめに

診断技術の進歩により, 細胞膜表面抗原に対する抗体が同定されるようになり, 抗細胞膜表面抗原抗体を有する新しいカテゴリーの自己免疫性脳炎が提唱されている<sup>1)</sup>. 抗 NMDA 受容体脳炎<sup>2)</sup>は, 抗 VGKC 抗体や抗 AMPA 受容体抗体を有する辺縁系脳炎<sup>3)</sup>とともに代表的な疾患である.

本稿では, 抗 NMDA 受容体脳炎の疾患概念とその後の変遷を述べた後, 臨床症状, 発症機序, 抗体の作用機序および治療戦略について述べる.

### 1. 疾患概念とその後の変遷

抗 NMDA 受容体脳炎は, Dalmau らによって提唱された卵巣奇形腫に随伴する傍腫瘍性脳炎であり, NMDA 受容体の細胞外成分に対する抗体 (抗 NMDA 受容体抗体) を有する自己免疫性脳炎である<sup>2)</sup>.

1997 年, 卵巣奇形腫切除後に臨床症状が改善した急性辺縁系脳炎 2 例が報告されてから, 卵巣奇形腫に随伴する自己免疫性辺縁系脳炎が提唱されてきた. 2005 年, Dalmau らは, 精神症状, 痙攣, 記憶障害, 意識障害, 中枢性低換気の特徴とする急性脳炎を発症し, 卵巣奇形腫を合併していた若年女性 4 例と既報例 5 例計 9 例の臨床像をまとめ, 患者血液および髄液中に新規の細胞膜表面抗原に対する抗体が存在することを報告した<sup>4)</sup>. その後, 抗原エピトープが NMDA 受容体の NR1/NR2 ヘテロマー上にある細胞外立体的成分であることを突き止め, 2007 年 1 月「卵巣奇形腫に関連する傍腫瘍性抗 NMDA 受容体脳炎」として 12 例を報告した<sup>2)</sup>.

本邦における類似疾患の流れ

本邦では, 1960 年代前半から原因不明の重篤な脳炎が報告されてきている. 1964 年, 飯塚らは, 重篤で多彩な神経症状を呈しながら剖検所見に乏しく, 病理学的にリンパ球浸潤と脳浮腫が主体で神経細胞変性やグリア反応に乏しい脳炎の剖検例 7 例を, 急性瀰漫性リンパ球性髄膜脳炎の名称で報告した<sup>5)</sup>. 以後, 1980 年代まで散発的に報告されてきた.

1997 年, 亀井らは, 高度な意識障害をともない臨床経過が遷延するが長期予後は比較的良好な若年女性に好発する非ヘ

ルペス性急性脳炎 5 例を報告し, 1994 年庄司らが提唱した非ヘルペス性急性辺縁系脳炎とはことなる疾患概念として, acute juvenile female non-herpetic encephalitis (AJFNHE) の名称を提唱した<sup>6)</sup>. また, 亀井らは, AJFNHE と ADLM の臨床像は類似していると述べている. その後全国から類似例が報告され, 2007 年には AJFNHE の研究班が発足し全国調査が実施された.

一方, われわれも 1999 年から 4 年間に AJFNHE に相当する特異な脳炎 4 例を経験し, 2005 年米国神経学会 (AAN) で疾患の独立性と病態の特殊性を報告した. 2007 年 1 月 Dalmau らの報告を受け, AJFNHE と抗 NMDA 受容体脳炎の臨床像が類似していることから, 両者の異同を検討するために, 自験例 4 例の発症時の血液および髄液と, 2007 年 1 月に採取した血液をペンシルバニア大学に送り抗体を測定した<sup>7)</sup>. その結果, 4 例全例発症時の検体から抗体が検出された. しかし回復後の血液からは検出されなかった. また, 骨盤 MRI を全例に実施した結果, 4 例中 3 例に卵巣奇形腫を確認し, 病理学的に成熟性奇形腫と診断した<sup>7)</sup>. 以上から, 腫瘍未切除にもかかわらず対症療法のみでも回復しえること, 腫瘍が存在するにもかかわらず抗体は自然消失しえること, 奇形腫をみとめない症例でも本疾患を発症しえることを報告した<sup>7)</sup>. これらの結果は, 臨床像から提唱されてきた AJFNHE と, 卵巣腫瘍切除後改善したことから疾患概念が提唱され, 本抗体の発見によって確立した抗 NMDA 受容体脳炎が同一疾患である可能性を示唆している. また, 亀井らが報告してきた AJFNHE 14 例のうち, 追跡調査した 11 例中 10 例 (91%) に卵巣奇形腫が確認されたことから<sup>8)</sup>, 両者は本質的には同一疾患と考えられる.

疾患概念の変遷

2008 年 10 月, 100 例の臨床データが報告された (Table 1)<sup>9)</sup>. 100 例中 91 例は女性, 発症年齢は 5~76 歳であり, 若年女性に好発するが, 小児や高齢者, 男性でもまれに発症することが示された. 腫瘍合併率は報告当初ほぼ 100% と考えられていたが, 98 例中 58 例 (59%) と報告された. 女性の腫瘍合併率は 62% で, そのほとんどが卵巣奇形腫であった. 一方, 男性の腫瘍合併率は 9 例中 2 例 (22%) と低く, 30 歳男性は睾丸奇形腫を, 76 歳男性は小細胞肺癌を合併していた. 脳炎再発率は 15% と報告された. 2 回脳炎を再発した症例では,

Table 1 抗 NMDA 受容体脳炎 100 例の特徴<sup>9)</sup>

1. 若年女性に好発する。	(女性 91 例, 男性 9 例, 5~76 歳, 中央値 23 歳)
2. 非特異的前駆症状にひき続き, 急速進行性に統合失調症様症状が出現する。	(84%)
3. しばしば, 痙攣発作を契機に緊張病性昏迷類似の状態に陥る。	(76%)
4. しばしば, 中枢性低換気となる。	(66%)
5. 意識障害がありながら多彩な異常運動が持続する。	(86%)
6. 多彩な自律神経症状も随伴する。	(69%)
7. MRI 上, 22% に側頭葉内側病変を認めるが, 一般に軽微な変化に過ぎない。	
8. 脳波上, 92% に異常 (徐波: 71%, 発作波 21%)	
9. 卵巣奇形腫が高率に合併する。	(腫瘍合併率: 100% → 59%, 女性 62%, 男性 22%)
10. 緩徐に回復し, 社会復帰可能になる。	(完全・ほぼ回復: 75%, 高度後遺症: 15%, 死亡: 7%)
11. 腫瘍切除と免疫療法の併用が有効である。ただし, 腫瘍未切除でも改善しえる (自験例 4 例 <sup>7)</sup> )	
12. 再発例もあり。	(15%)

Table 2 抗 NMDA 受容体脳炎の 5 徴

1. 統合失調症様精神症状
2. 痙攣発作
3. 無反応・緊張病性混迷状態
4. 中枢性低換気
5. 奇異な不随意運動

いずれの再発時にも卵巣奇形腫が出現しており, 中枢神経系以外に神経組織が存在することが本疾患の発症に重要であることを示唆している。また, 2009 年の AAN で, 剖検時はじめて 7mm 大の卵巣嚢胞がみつかり組織学的に成熟性奇形腫と診断された 24 歳女性例も報告された。また, MRI 上卵巣嚢胞内に脂肪成分をみとめないにもかかわらず, 試験開腹後病理学的に奇形腫と診断された脳炎患者もいる。したがって, 実際は, より多くの患者が卵巣奇形腫を有していると推測される。

## 2. 臨床的特徴

本疾患の 5 徴を Table 2 に示したが, 本疾患は前駆期, 精神病期, 無反応期, 不随意運動期および緩徐回復期に分けて臨床症候を捉えることができる<sup>7)</sup>。

1) 前駆期: 発熱, 頭痛, 倦怠感など非特異的感冒症状が精神症状に先行して出現することが多く, 自験例 4 例では前駆症状出現後平均 5 日目に精神症状が出現した。前駆症状は 86 例中 72 例 (84%) にみとめている<sup>9)</sup>。

2) 精神病期: 病初期には無気力, 無感動, 抑鬱, 不安, 孤独など種々の感情障害が出現する。また, 携帯の使い方がわからないなどの日常の単純な行為もできなくなる。病初期には病識があり自ら精神科を受診し, ストレス反応やうつ病と診断されていることも少なくない。しかしその後, 興奮, 幻覚, 妄想などいわゆる統合失調症様症状が急速に出現するのが本疾患の特徴である。著明な記憶力障害で発症することはむしろ少ない。自験例では 4 例中 3 例に精神症状極期に痙攣発作が出現し, 精神症状出現後 3~11 日で無反応期に移行した<sup>7)</sup>。

本疾患では統合失調症と共通した病態が関与している。統

合失調症の精神症状は, NMDA 受容体機能低下説で説明されており, NMDA 受容体機能が抗体により抑制されることにより, グルタミン酸作動性ニューロンやドパミン作動性ニューロンの脱抑制状態が惹起されるのではないかと推測する<sup>10)</sup>。

3) 無反応期: 精神症状極期を過ぎると緊張病性昏迷類似の無反応状態に移行する。自発開眼しているが自発運動や発語はほとんどなく, 外的刺激に対する反応もほぼ欠如している。

無反応期に入ると自発呼吸も徐々に減弱し低換気状態に陥る。呼吸障害は 66% に記載されており<sup>9)</sup>, 2~40 週間人工呼吸管理を要している。呼吸障害は呼吸筋麻痺によるものではなく呼吸中枢の障害に起因していると推測する。

4) 不随意運動期: 無反応期に入ると口部ジスキネシアや手指のアテトーゼ様運動が出現する。自験例では, 不随意運動は徐々に増強し, 舌の提出運動, 激しい咀嚼運動や眼瞼攣縮が出現した<sup>7)</sup>。ダンスをしているかのようなリズムカルな運動も出現した<sup>7)</sup>。また, 1 分周期でくりかえす口顔面の複雑な異常運動もみられた<sup>7)</sup>。これらの不随意運動は数週~1 年間持続し, 頻脈, 徐脈, 発汗過多, 唾液分泌亢進など多彩な自律神経症状を随伴した。

86% の症例に不随意運動が記載され, 口舌顔面に好発している<sup>9)</sup>。また, 76% の症例に痙攣発作が記載されている。しかし, 不随意運動と複雑部分発作の鑑別はしばしば困難である。高度な意識障害が遷延するにもかかわらず, 奇異な不随意運動が持続するのが本疾患の特徴である。脳波上発作波をみとめるのは 23% に過ぎず, 多くの症例では  $\delta$  波を中心とするびまん性徐波をみとめる<sup>9)</sup>。頭部 MRI 上も古典的な側頭葉内側病変をみとめるのは 22% に過ぎず, 画像所見に乏しいのが特徴である。異常運動の発症機序は不明であるが, 本抗体により NMDA 受容体機能が障害され, 巧妙に制御されている運動回路が制御逸脱状態に陥るのではないかと推測する<sup>10)</sup>。

5) 緩徐回復期: 不随意運動が落ちつき始めると意識も緩徐に回復する。意識障害が遷延した 2 例では, 経過中, 前頭側頭葉が萎縮したが, 5~7 年後には回復していた。長期昏迷状態にありながらも緩徐に回復しえるのが特徴であり, 神経細胞消失が主体ではなく, シナプスの可逆的な障害が主な病態であると推測する。しかし, 重篤でかつ遷延性の経過をたどる

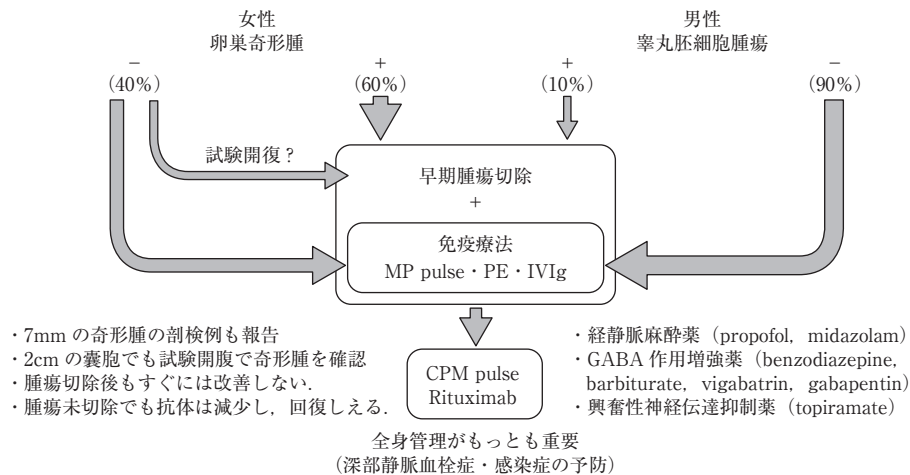


Fig. 1 病態仮説に基づいた治療戦略

ため必ずしも予後良好ではない。完全回復あるいはほぼ回復は75%に過ぎず、7%は死亡している<sup>9)</sup>。

### 3. 本疾患の病態

本疾患の病態は不明であるが、1) 本抗体は卵巣奇形腫を有する脳炎患者に検出される、2) 本抗体は、卵巣奇形腫が確認できない症例でも本疾患特有の臨床像を有する脳炎患者に検出される、3) 本抗体は古典的な傍腫瘍性辺縁系脳炎患者には検出されない、4) 抗体価は神経症状の改善とともに減少する、5) 海馬神経細胞にIgGが沈着しているがT細胞浸潤はまれである、6) 卵巣奇形腫の神経組織も患者抗体によって標識される、7) 本抗体は細胞膜表面抗原を認識している、8) 本抗体は髄内産生されているなどから、本疾患は液性免疫主体の病態と考えられている。

本疾患では、卵巣奇形腫の神経組織細胞膜上に発現している抗原が、抗原提示細胞を介して免疫応答を誘導し、CD4陽性T細胞を活性化し抗体を産生させていると推測される。何らかの感染を契機に免疫が賦活化し、中枢神経内に侵入した抗体が共通抗原を有する海馬や前脳の神経細胞のNMDA受容体に結合し、受容体機能を障害していると推測する。剖検脳では補体の沈着は確認されていないことから、補体非依存性にNMDA受容体機能に影響を与えていると推測する。

### 4. 抗体の作用機序と抗原エピトープ

われわれは、これまで症候学的見地から本抗体はNMDA受容体機能を抑制していると推測してきた<sup>7)10)</sup>。今回次のような新しい知見が報告された。患者髄液を加えて海馬神経細胞を3日あるいは4日間培養するとシナプスNMDA受容体のクラスター数が減少するが、患者髄液と3日間培養した後、対照髄液に置換して4日間培養するとクラスター数は回復していた。一方、後シナプスタンパクであるPSD-95のクラスター

数は患者髄液と培養しても減少しなかったことから、本抗体はシナプスNMDA受容体のクラスター形成を特異的かつ可逆的に抑制することが示された。したがって、本抗体はシナプスNMDA受容体のクラスター数を減少させることによりNMDA受容体機能を低下させているのではないかと推測する。また、抗AMPA受容体抗体においても同様な機序が示されてきており、これらの抗体は、受容体のtraffickingやlocationあるいはturnoverに影響し、シナプス受容体のクラスター数を減少させていると推測されている<sup>3)</sup>。

NR2Bは海馬や前脳に広く分布していることから、これまで本抗体の重要なエピトープと推測されてきた。しかしエピトープ解析の結果、主要エピトープはNR1サブユニットのN末端ドメイン上の細胞外成分の23~380アミノ酸残基であることが示された<sup>9)</sup>。

### 5. 治療戦略

Fig.1に病態仮説に基づいた治療戦略を示す。腫瘍合併例では早期腫瘍切除と免疫療法の併用療法が推奨されている。ステロイドパルス療法、血漿交換、免疫グロブリン大量療法がもちいられている。しかし腫瘍切除前に免疫療法をもちいても臨床効果が十分に発揮されないことも指摘されていることから、早期に腫瘍を切除し、免疫療法を併用することが重要である。腫瘍切除早期から改善した症例も報告されているが、改善の徴候が現れるには術後通常数週間から1カ月を要すると考えた方がよい。重症例ではステロイドパルス療法の反復投与やステロイド内服治療も試みる価値はある。また、難治例ではシクロフォスファミドパルス療法やリツキシマブ療法が試みられている。

腫瘍非合併例では免疫療法が主体となるが、剖検ではじめて確認された微小な奇形腫を合併した症例も報告されていることから、免疫療法で改善しない本抗体陽性の卵巣嚢胞を有する症例では、試験開腹してみる価値はある。また、腫瘍切除

Table 3 本疾患の初期診断のポイント

1. 抑うつ・幻覚・妄想など著明な精神症状で急性発症した若年女性.
2. 画像所見が乏しいにもかかわらず、高度な意識障害と呼吸障害をみとめる.
3.  $\delta$ 波中心のびまん性徐波にもかかわらず、奇異な異常運動をみとめる.

後もまったく改善徴候がみとめられないばあいには、奇形腫の遺残や対側卵巣の奇形腫の存在を考慮する必要がある。しかし、自験例のように、免疫療法をおこなうことなく数週～数カ月で自然回復した症例や、腫瘍未切除にもかかわらず数年かけて緩徐に回復した症例があることも考慮に入れながら症例毎に検討する必要がある。

対症療法も重要である。痙攣様の不随意運動を抑制するためには経静脈麻酔薬の短期使用は有効である。しかし不随意運動は時にきわめて難治性である。Fig. 1 に示した GABA 作用増強薬剤や興奮性神経伝達を抑制する抗てんかん薬を積極的にもちいても良いのではないと思われる。Propofol infusion syndrome を回避するために、経静脈麻酔薬から経口薬に早期に切り換えることも必要である。また、深部静脈血栓症を予防することを忘れてはならない。

### おわりに

初期診断のポイントを Table 3 に示した。本疾患は、40 年前から本邦を中心に報告されてきた原因不明の重篤な脳炎あるいはその類縁疾患と推測され、Dalmau らの研究によって漸くその病態が明らかになった。感冒後に総合失調様の精神症状で急性発症した若年女性をみたら、まず本疾患をうたがいが、卵巣奇形腫を検査しなければならない。今や、神経内科医が卵巣腫瘍を診断しなければならない時代に入った。

### 文 献

- 1) Tüzün E, Dalmau J: Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *Neurologist* 2007; 13: 261—271
- 2) 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
- 3) Lai M, Hughes EG, Peng X, et al: AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol* 2009; 65: 424—434
- 4) Vitaliani R, Mason W, Ances B, et al: Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2005; 58: 594—604
- 5) 飯塚礼二, 小林義康: 瀰漫性リンパ球髄膜脳炎および脳症の病理。—非特異的脳反応の様式—。 *神経研究の進歩* 1964; 8: 412—426
- 6) 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: AJF-NHE)。 *神経研究の進歩* 2004; 48: 827—836
- 7) 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
- 8) 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. *Intern Med* 2009; 48: 673—679
- 9) Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al: Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1091—1098
- 10) 飯塚高浩, 坂井文彦: 抗 NMDA 受容体脳炎—臨床徴候とその病態生理—。 *Brain Nerve* 2008; 60: 1047—1060

**Abstract****Unique clinical features and pathophysiology of anti-NMDA receptor encephalitis**

Takahiro Iizuka, M.D.

Department of Neurology, School of Medicine, Kitasato University

Recently a new category of treatment-responsive encephalitis has been proposed associated with antibodies against neuronal cell membrane antigens, including VGKC, NMDA receptor (NMDAR) and AMPA receptor. Anti-NMDAR encephalitis is caused by the antibodies, which bind to extracellular conformational epitope in the NR1/NR2 heteromers of the NMDAR. The antibodies are usually detected in CSF/serum of young women with ovarian teratoma (OT), who typically developed schizophrenia-like psychiatric symptoms. Most patients developed seizures, followed by unresponsive/catatonic state, central hypoventilation, and bizarre orofacial-limb dyskinesias.

Based on symptomatology and current NMDAR hypofunction hypothesis in schizophrenia, we speculated that the antibodies might cause inhibition of NMDAR in presynaptic GABAergic interneurons, causing a reduction of release of GABA. This results in disinhibition of postsynaptic glutamatergic transmission, excessive release of glutamate in the prefrontal/subcortical structures, and glutamate/dopamine dysregulation. Recent studies demonstrated that the antibodies cause reversible reduction in the numbers of cell-surface NMDAR and NMDAR clusters in postsynaptic dendrites, suggesting antibodies-mediated decreased function of NMDAR. Early tumor resection with immunotherapy is recommended in OT-positive cases but not in OT-negative cases. However, exploratory laparotomy may increase the chance to identify microscopic teratoma and improve the outcome if patients who were refractory to immunotherapy had anti-NMDAR antibodies and ovarian cyst.

(Clin Neurol, 49: 774—778, 2009)

**Key words:** NMDA receptor, schizophrenia, dyskinesias, central hypoventilation, ovarian teratoma

---