

症例報告

妊娠中に発症し、抗 NMDA 受容体抗体が陽性であった 非ヘルペス性辺縁系脳炎の 1 例

伊藤 康男 阿部 達哉 富岳 亮 小森 哲夫 荒木 信夫*

要旨：症例は 19 歳女性である。急性の異常行動と変動する意識障害で発症した。入院時妊娠 17 週で児の発育に問題はなかった。髄液検査で単核球優位の細胞数増多，抗 NMDA 受容体抗体陽性，頭部 MRI で明らかな異常所見なく，非ヘルペス性辺縁系脳炎が考えられた。妊娠 26 週目より意識障害は徐々に改善し，妊娠 37 週で自然分娩した。骨盤 MRI で卵巣奇形腫をみとめず，分娩後の抗 NMDA 受容体抗体が陰性化したことより，本症例の発症に妊娠との関連が示唆された。妊娠中に発症した抗 NMDA 受容体抗体陽性の非ヘルペス性辺縁系脳炎の報告例はまだなく，貴重な症例と考えたので報告する。

(臨床神経 2010;50:103-107)

Key words：NMDA 受容体，脳炎，妊娠，卵巣奇形腫，抗 NMDA 受容体脳炎

はじめに

若年女性に好発する非ヘルペス性辺縁系脳炎¹⁾のうち，卵巣奇形腫の合併症例では，抗 NMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体抗体が高率に陽性であることが判明している²⁾³⁾。一方，妊娠にともなう非ヘルペス性辺縁系脳炎の報告例は 3 症例と少なく，本邦のみ^{4)~7)}であるが，妊娠をともなった抗 NMDA 受容体抗体陽性の非ヘルペス性辺縁系脳炎の報告例はまだない。今回，われわれは，妊娠中に発症し，抗 NMDA 受容体抗体が陽性であった非ヘルペス性辺縁系脳炎の 1 例を経験し，貴重な症例と考えたので報告する。

症 例

患者：19 歳，女性

主訴：異常行動，意識障害

既往歴・家族歴：人工妊娠中絶歴が 3 回あり。

現病歴：2008 年 9 月下旬（第 1 病日）午後から，イライラし落ち着かず，しゃべろうとしても開口不能となった。第 3 病日近医精神科に入院した。冷水に入浴するなどの異常行動が出現し，同じ言葉をくりかえし，激しい体動もみとめ，解離性障害と診断された。妊娠していたため，第 4 病日に当院精神科に転院した。入院中，壁を叩いたりする，小声で主治医に「おまえが犯人か？」と意味不明な言動が出現した。3, 4 日の周期で傾眠～混迷と変動する意識障害と脳波で全般性高振幅徐波をみとめたため，脳炎のうたがいで第 17 病日に当科に転

科した。

入院時身体所見：一般身体所見では体温は 37.1℃ で，全身に発汗過多あり。口唇に自咬あり。また，入院時妊娠 17 週であったが，児の発育に問題はなかった。神経学的には意識は傾眠～混迷状態であったが，自発開眼はあり，理解不能な発語であった。髄膜刺激徴候や運動麻痺はなく，oral dyskinesia をみとめた。

検査所見を Table 1 に示す。血液検査では CRP が軽度高値をみとめる以外に，明らかな異常所見はなかった。膠原病の各種自己抗体は陰性であった。脳脊髄液検査では，細胞数 11 (単核球 11, 多核球 0)/ μ l と軽度増加していたが，蛋白，糖には異常所見はなかった。頭部 CT・MRI では，明らかな異常所見はみとめなかった。また骨盤 MRI で検索したかぎり，卵巣奇形腫をふくめた明らかな異常はなかった。入院時脳波では，全般性高振幅徐波をみとめた。脳血流 SPECT では eZISにおいて，両側側頭葉底部，前帯状回に相対的血流低下所見をみとめた (Fig. 1)。後に抗グルタミン酸受容体 ϵ 2 (GluRe2) 抗体を測定し，血清・髄液とも陰性であったが，血清・髄液中の抗 NMDA 受容体抗体はともに陽性と判明した。

臨床経過 (Fig. 2)：以上の臨床経過と入院中の検査所見より，本症例の診断として非ヘルペス性辺縁系脳炎を考え，第 19 病日よりステロイドパルス (メチルプレドニゾロン 500 mg/day を 6 日間) 1 クール目を施行した。しかし施行後 6 日目より，不穏症状が増悪したため，第 35 病日より 2 クール目のステロイドパルスを施行した。第 54 病日より強直性間代性発作が出現したため，フェノバルビタール 150mg/day の投与を開始しけいれんは消失した。第 64 病日頃より開閉眼，

*Corresponding author: 埼玉医科大学神経内科・脳卒中内科 [〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38]
埼玉医科大学神経内科・脳卒中内科
(受付日：2009 年 10 月 21 日)

Table 1 Examination data.

serum		RF	9 IU/ml	CSF	
WBC	6,950 / μ l	ANA	< 40	cell	31 /mm ³ (M/P=31/0)
RBC	332 \times 10 ⁴ / μ l	anti ds-DNA Ab	< 5.0 IU/ml	protein	16mg/dl
Hb	10.0 g/dl	anti RNP Ab	< 7.0 IU/ml	sugar	64 mg/dl
Plt	21.3 \times 10 ³ / μ l	anti SS-A Ab	< 7.0 U/ml	IgG index	0.71
AST	18 IU/l	anti SS-B Ab	< 7.0 U/ml	HSV PCR	(-)
ALT	14 IU/l	anti Scl-70 Ab	5.5 IU/ml	mycology culture	(-)
LDH	123 IU/l	anti Jo-1 Ab	< 7.0 U/ml	cytological diagnosis	(-)
ALP	105 IU/l	MPO-ANCA	< 10 EU	anti GluRe2 Ab	(-)
BUN	11 mg/dl	anti GluRe2 Ab	(-)	anti NMDAR Ab	(+)
Cr	0.40 mg/dl	anti NMDAR Ab	(+)		
Na	139 mEq/l				
K	3.4 mEq/l	RPR	(-)		
Cl	106 mEq/l	TP	(-)		
T-Bil	0.7 mg/dl	HBs Ag	(-)		
CRP	0.26 mg/dl	HCV Ab	(-)		
BS	98 mg/dl				

Blood CRP level was mildly elevated and she had mild pleocytosis, HSV-PCR was negative in the CSF. And anti-NMDAR antibody were shown in blood and the CSF.

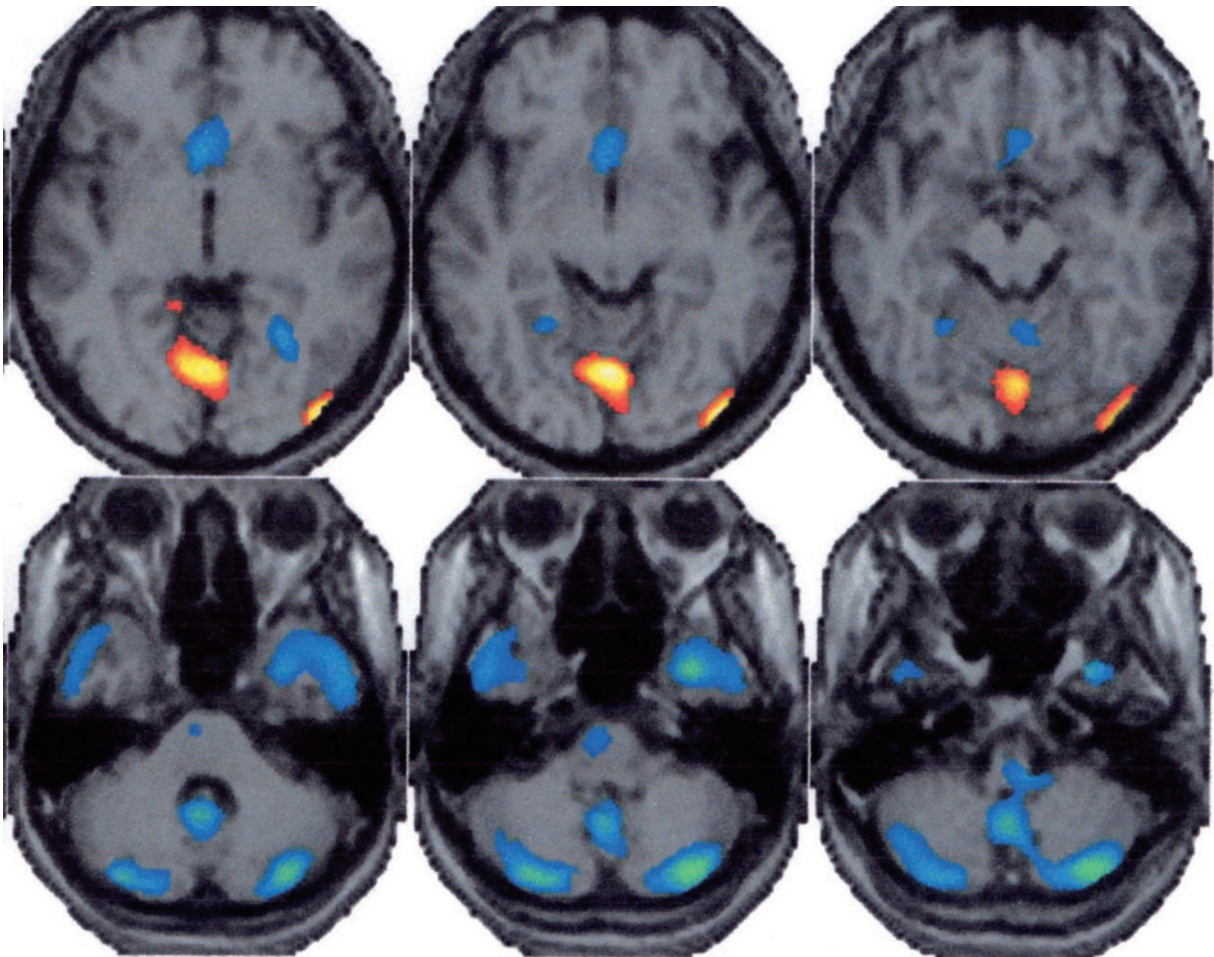


Fig. 1 The eZIS on SPECT.

The eZIS on SPECT showed relatively decrease of cerebral blood flow in bilateral anterior cingulate gyrus and bilateral inferior lobus temporalis on day 86.

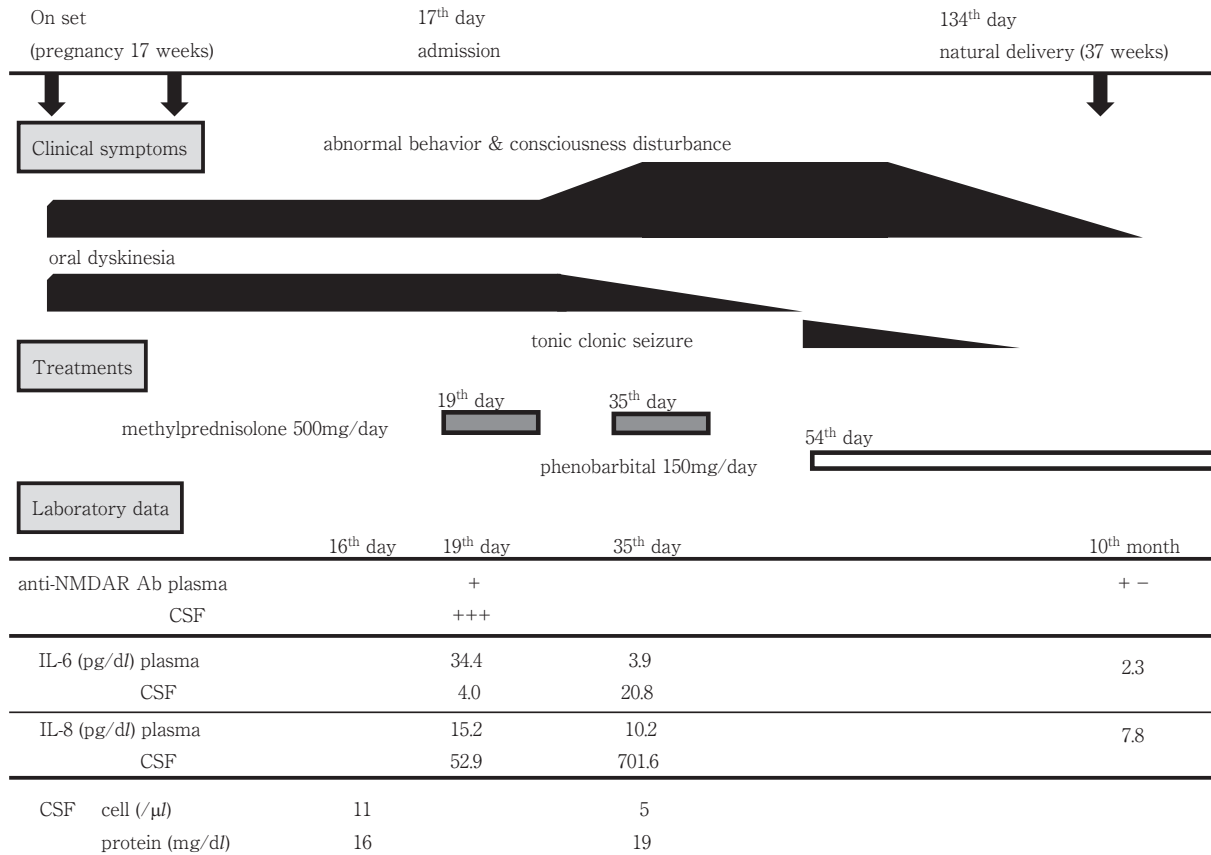


Fig. 2 Clinical course.

She was twice treated with a 6-day course of methylprednisolone (500 mg/day) infusion. She was also given phenobarbital since she had a tonic-clonic seizure about 1 month after admission. Finally, she had a normal delivery at 37 weeks. The baby was healthy, and the patient was discharged without sequelae.

離握手など簡単な指示反応がみられるようになり、徐々に意識レベルが改善し、同時期より脳波所見の改善をみとめた。本症例は、経過中に中枢性低換気のエピソードはなく、人工呼吸器管理を要さず、呼吸状態は落ち着いていた。また、妊娠中の経過も良好で、ドップラーエコー上、児の発育に問題はなかった。2009年2月初旬(第134病日)に妊娠37週で自然分娩し、児のAPGARスコアは1分後8点、5分後9点と問題なかった。本症例の退院時(第159病日)のMMSEは24点/30と改善しており、現在では高次脳機能障害などの後遺症なく経過している。また、退院後は異常行動や、意識障害、てんかん発作はなく、日常生活は自立している。さらに、児の発育も現在まで問題なく経過している。入院時の抗 NMDA 受容体抗体は陽性であったが、分娩後の血清抗 NMDA 受容体抗体は陰性化した。また経過中、IL-6はステロイドパルス1クール、2クール前において血清、髄液ともに高値であったが、分娩後(第10病月)の血清IL-6値は低下した。

考 察

本症例は妊娠中に急性の異常行動などの精神症状と、変動

する意識障害で発症した非ヘルペス性辺縁系脳炎である。発症当初、妊娠17週であり脳炎の発症に妊娠が関連しているのか否か、つまり母体中の胎児の存在や胎盤形成自体に抗原性があるのかという問題点があり、妊娠継続かの方針決定に苦慮した。しかし発症前、すなわち意識障害が出現する前に本人が出産を希望していたこと、妊娠が脳炎の発症に直接関与しているという確証がなかったため妊娠継続とした。

本症例と過去の報告例とに特徴的な傾向があるか比較検討した。われわれの症例をふくめて、妊娠にともなった非ヘルペス性辺縁系脳炎の過去の報告例をTable 2に示す。過去に3例ときわめて少なく、すべて本邦例であった。脳炎発症時の母体年齢は、本症例が19歳ともっとも若年発症であった。発症時の妊娠週数の検討では一定の傾向はなかった。妊娠の既往歴では本症例のみ過去に人工妊娠中絶3回施行歴があった。臨床症状としては、急性期症状としててんかん発作、精神症状を全例でみとめ、亀井らの提唱する若年女性に好発する非ヘルペス性辺縁系脳炎(Acute Juvenile Female Non-Herpetic Encephalitis: AJFNHE)¹⁾に特徴的な不随意運動であるoral dyskinesiaを本症例をふくめ3症例でみとめた。また、自己抗体、神経抗体では、症例1で抗核抗体、抗SS-A、SS-B抗体を、

Table 2 The cases of non-herpetic limbic encephalitis during pregnancy.

Case/age	Case 1/25 y ⁴⁾	Case 2/34 y ^{5) 6)}	Case 3/34 y ⁷⁾	Our case/19 y
Weeks of gestation	10 weeks	20 weeks	31 weeks	17 weeks
History of pregnancy	unknown	+	+	abortion (total 3 times)
Seizure	+	+	+	+
Psychiatric symptom	disorientation	unknown speech	amnesia	abnormal behavior
Oral dyskinesia	+	unknown	+	+
antibody	ANA , anti SSA antibody, anti SSB antibody	negative	anti GluReantibody	anti NMDAR antibody
MRI	T2 high signal in bilateral limbic systems	normal	T2 high signal in bilateral limbic systems	normal
Ovarian teratoma	unknown	unknown	unknown	-
Recovery periods	2 weeks	5.5 months	1 months	2 months
Ventilatory support	-	+	-	-
Sequela	retrograde amnesia	-	-	-
Delivery pattern	abortion	cesarean section	natural delivery	natural delivery
Steroid response	+	-	+	unknown

The age of our case was the most youngest among all cases. Only our case had the history of abortion. All cases had episodes of epilepsy and psychiatric symptoms. Three cases including our case showed oral dyskinesia. Anti NMDAR antibody was positive in our case. All cases had no ovarian teratoma. Recovery periods were not consistent in all cases. The only one case (case 1) had sequela.

症例3では抗 GluRe2 抗体をみとめたが、本症例では抗 NMDA 受容体抗体のみが陽性であった。

症例1は膠原病自体が原因の自己免疫性脳炎の可能性も否定できない。また、本症例の抗 NMDA 受容体抗体と抗 GluR 抗体はともに同一スペクトルの抗神経抗体であり、妊娠、胎児との直接の関連性は不明である。抗 NMDA 受容体脳炎には高率に卵巣奇形種が合併する特徴があるが、本症例をふくめて妊娠合併脳炎全例では卵巣奇形種ふくめた全身の腫瘍性病変は確認できなかった。しかし、抗 NMDA 受容体脳炎では卵巣奇形種などの腫瘍非合併例³⁾の報告もあり、最近では抗 NMDA 受容体脳炎 98 例中腫瘍の検出は 58 例 (59%) と報告されており⁸⁾、すべてが卵巣奇形種に関連して発症するものではないと認識されている⁹⁾。AJFNHE は急性期きわめて重篤な病状を呈するが、長期的予後は良好とされる¹⁾。さらに本症の全国調査 90 例の解析でも、71% の患者が人工呼吸器を要する重篤な経過を呈するが、転帰は 46% が社会生活に復帰し、37% の症例は自宅に戻れたと報告している¹⁰⁾。

臨床経過では、症例2は急性期低換気のみとめ、呼吸器管理を要した。また後遺症を残したのは症例1のみで、他は本症例と同様、回復までの期間に差はあるも、最終的に症状は改善した。分娩形式は症例1が症状改善後に人工流産し、症例2は帝王切開であったが、症例3は本症例と同様、自然分娩であった。症例1と症例3はステロイド治療が有効であったが、症例2は無効であった。また本症例の経過ではステロイドパルス療法の反応は明らかでなかった。

本症例の発症機序について、①妊娠で母体の免疫状態に変化が生じた、②妊娠中の母体環境の変化(胎児の存在や胎盤形成)が発症に関与した、③過去にくりかえした人工妊娠中絶により、妊娠自体が抗原性の発現に関与した、などの仮説を考え

た。しかし、われわれの症例以外は中絶のエピソードなく妊娠が継続されており、妊娠中に症状が軽快したことより、胎児の存在や胎盤形成自体に直接抗原性があるのかは明らかではなかった。

本症例では、B 細胞を抗体産生細胞へ分化させる IL-6 が発症時高値であったが、分娩後は低下した。発症時陽性であった抗 NMDA 受容体抗体が、分娩後陰転化したことより、抗 NMDA 受容体による脳炎が考えられ、その発症に抗体産生が関与したことが示唆された。以上のことから、本症例の脳炎発症機序に対して自己免疫機序が関係していると考えた。しかし、本症例での Th2 サイトカインである IL-4, IL-5, 炎症性サイトカインである TNF α , γ IFN 値は治療前後で測定範囲以下であった。

本症例は抗 NMDA 受容体抗体陽性脳炎であった。そして急性発症の精神症状、意識障害で発症した辺縁系脳炎であり、19 歳と若年女性で、髄液所見、MRI の画像所見などに乏しいこと、急性期症状として特徴的な oral dyskinesia やてんかん発作を呈していたこと、退院後の ADL に支障なく長期予後が良好であったことなどから、臨床的特徴が AJFNHE に類似していた。亀井も抗 NMDA 受容体脳炎と AJFNHE の臨床像は類似性が多く、ほぼ同一疾患であるとしている¹¹⁾。すなわち本症例と AJFNHE は同一スペクトルの可能性が強く考えられた。今後もさらに妊娠合併脳炎症例の蓄積にて病態が解明されることが期待される。

謝辞：抗 NMDAR 抗体を測定いただいたペンシルバニア大学の Josep Dalmau M.D. Ph.D, 抗 GluR 抗体を測定していただいた、静岡てんかん神経医療センター高橋幸利先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 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.
- 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) 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.
- 4) 渡辺春江, 反頭裕一郎, 長坂高村ら. 妊娠中に発症した非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の 1 例. 神経内科 2003;59:117-120.
- 5) 吉澤浩志, 太田宏平, 竹内 恵ら. 良好な転帰をとった重症非ヘルペス性脳炎. 神経内科 2003;59:166-172.
- 6) Nishiyama K, Komori M, Narushima M, et al. A woman who required long-term mechanical ventilation to treat limbic encephalitis during pregnancy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:252-254.
- 7) 山崎恒夫, 岡本幸市. 妊娠に伴う非ヘルペス性辺縁系脳炎. *Clinical Neuroscience* 2008;26:568-570.
- 8) 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.
- 9) 飯塚高浩, 坂井文彦. 抗 NMDA 受容体陽性脳炎・脳症. 神経治療 2009;26:11-21.
- 10) 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.
- 11) 亀井 聡. 若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎 (AJFNHE) と抗 NMDA 受容体脳炎との関連. 最新医学 2009;64:12-19.

Abstract

Anti-NMDA receptor encephalitis during pregnancy

Yasuo Ito, M.D., Tatsuya Abe, M.D., Ryo Tomioka, M.D.,
Tetsuo Komori, M.D. and Nobuo Araki, M.D.

Department of Neurology, Faculty of Medicine, Saitama Medical University

A 19-year-old female in her 2nd trimester (17 weeks) of pregnancy became irritable a few days before admission. She became unable to open her mouth and could not talk. She was admitted to the psychiatric hospital due to a rapid change in behavior and a consciousness disturbance. She was diagnosed as having schizophrenia by a psychiatrist. Her EEG showed diffuse high voltage and slow waves. Acute encephalitis was then suspected. Her past and family histories were not suggestive of viral infection. On physical examination, she had a low grade fever. She had hyperhidrosis, autophagia, and repeated oral dyskinesia. Her consciousness level fluctuated from somnolence to stupor. Although her blood CRP level was mildly elevated and she had mild pleocytosis, HSV-PCR was negative in the cerebrospinal fluid (CSF). Abdominal ultrasound examination and MRI showed no ovarian teratoma. Computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) showed no brain abnormalities.

Before analysis for specific nervous system antibodies, the initial diagnosis was non-herpetic limbic encephalitis. She was twice treated with a 6-day course of methylprednisolone (500 mg/day) infusion. She was also given phenobarbital since she had a tonic-clonic seizure about 1 month after admission. Finally, she had a normal delivery at 37 weeks. The baby was healthy, and the patient was discharged without sequelae.

We concluded that her diagnosis was anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor (anti-NMDAR) encephalitis based on the presence of anti-NMDAR antibody in the CSF.

This report is the first description of a patient with anti-NMDAR antibody encephalitis. The precise mechanism of this encephalitis is not clear, although there have been several reports of autoimmune encephalitis during pregnancy. The patient's CSF anti-NMDAR antibody titer during treatment was measured. Before treatment, the CSF anti-NMDAR antibody titer was strongly positive, but it decreased during treatment and then disappeared after delivery. We hypothesized that the presence of the embryo or placenta may have triggered an antigenic signal and/or antibody through inappropriate immunological modulation.

(*Clin Neurol* 2010;50:103-107)

Key words: anti-NMDA receptor, encephalitis, pregnancy, ovarian teratoma, anti-NMDA receptor encephalitis