

症例報告

免疫療法が有効であった腫瘍非合併抗 NMDA 受容体脳炎の 2 例

北田 茉里¹⁾ 鈴木 秀和^{1)*} 市橋 珠里¹⁾
三井 良之¹⁾ 田中 恵子²⁾ 楠 進¹⁾

要旨：免疫療法が有効であった抗 NMDA 受容体脳炎の 2 例を報告する。症例 1 は 38 歳女性で、全般性強直間代発作にて入院後、高次脳機能障害が判明し脳炎と診断した。ステロイドパルス療法に抵抗性であったが、免疫グロブリン大量療法 (IVIg) が奏功した。症例 2 は 71 歳男性で、季節性、新型インフルエンザワクチン接種後、痙攣発作、高次脳機能障害にて入院した。ステロイドパルス療法 1 クールにて奏効えられた。2 症例とも腫瘍非合併で、免疫療法にすみやかな反応がえられたことは興味深く、抗 NMDA 受容体脳炎が従来報告されるより多様なスペクトラムをふくむ疾患であることが推測された。

(臨床神経 2011;51:683-687)

Key words：抗N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) 受容体脳炎, てんかん, 高次脳機能, 急性散在性脳脊髄炎

はじめに

最近、卵巣奇形腫に随伴する脳炎患者に抗 NMDA (N-methyl-D-aspartic acid) 受容体 (とくに NR1/NR2heteromer に対する) 抗体がみいだされ、抗 NMDA 受容体脳炎という新たな疾患概念が確立されてきた¹⁾。典型的な抗 NMDA 受容体脳炎は、若年女性に好発し、卵巣奇形腫にともなう傍腫瘍性神経症候群で、精神症状、痙攣、記憶障害、意識障害、中枢性低換気などが出現し、免疫療法抵抗性とされている¹⁾。今回、われわれは免疫療法が有効であった腫瘍非合併抗 NMDA 受容体脳炎の 2 例を経験した。一般的に、腫瘍非合併例は腫瘍合併例に比し、治療抵抗性とされているが、このような軽症例の存在は、いまだ検討されておらず、文献的考察とともに報告する。

症 例

症例 1

症例：38 歳，女性

主訴：痙攣発作

既往歴：30 歳 特発性血小板減少性紫斑病 (現在は無治療)。

家族歴：特記すべき事なし。

生活像：喫煙，飲酒なし。

現病歴：2009 年 3 月某日頃から発熱，上気道炎症状が出現。8 日後 (第 1 病日) に痙攣発作をみとめ，近医を受診した。

バルプロ酸 (400mg/日) を開始されるも痙攣発作は頻度を増し，当科紹介受診。痙攣発作コントロール目的にて第 15 病日入院となった。

入院時現症：一般身体所見では身長 157cm，体重 50kg，体温 38.4℃，血圧 110/68mmHg，脈拍 72 回/分，整，貧血，黄疸なく，その他に異常所見はみとめなかった。神経学的には，意識障害はみとめず，空間無視はなかったものの，近時記憶障害，見当識障害，左右失認，失算などの高次脳機能障害があり Mini-Mental State Examination (以下 MMSE) は 16 点であった。髄膜刺激徴候はなく，その他神経学的に異常所見はみとめなかった。

検査所見：血算は正常であった。一般血液生化学検査では CK45IU/l と軽度上昇をみとめた以外異常はなく，甲状腺機能は正常，抗甲状腺抗体をふくめた自己抗体は陰性であった。腫瘍マーカーは CEA，CA19-9，AFP，NSE，ProGRP，sIL2R を測定したが上昇はみとめなかった。髄液検査では，外観は無色透明，細胞数 61/μl (単核球 94%，多形核球 6%)，蛋白 20mg/dl，糖 50mg/dl (同時血糖 85mg/dl)，IgG index 0.71，オリゴクローナルバンド (OCB) 陽性，IL-6 21.7pg/ml と炎症反応の上昇をみとめた。血清にて抗 Ma2 抗体，抗 Ma1 抗体，抗 Amphiphysin 抗体，抗 CV2 抗体，抗 Ri 抗体，抗 Yo 抗体，抗 HuD 抗体の検索をおこなったが，すべて陰性であった。抗 NMDA 受容体 (NR1/NR2heteromer) 抗体の検索を血清，髄液にておこなったところ，血清 64 倍，髄液 32 倍と高値であった。

入院時の脳波では，び漫性の徐波混入をみとめたが，突発性異常波はみとめなかった。

*Corresponding author: 近畿大学医学部神経内科 [〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2]

¹⁾近畿大学医学部神経内科学

²⁾金沢医科大学脳脊髄神経治療学 (神経内科学)

(受付日：2010 年 10 月 16 日)

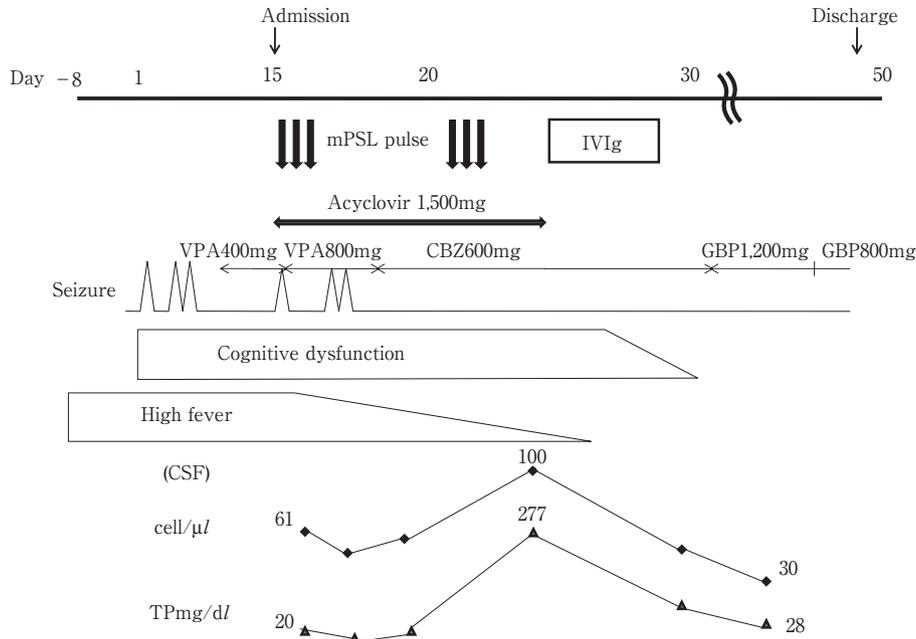


Fig. 1 Clinical course of the case 1.

A 38-years old woman (case1) suddenly developed seizure and short term memory loss. Cerebrospinal fluid examination showed lymphocytic pleocytosis ($61/\mu\text{l}$). Although an initial treatment with high-dose methylprednisolone was not beneficial for clinical improvement, intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy led to complete recovery from her neurological problems. Repeated general surveys showed no evidence of tumors including ovarian teratoma.

頭部MRIでは、 T_2 WI, FLAIRにて右頭頂葉白質にspot状の高信号をみとめたが、皮質の異常信号は観察されなかった。

臨床経過 (Fig. 1) : 入院後、アシクロビル (1,500mg/日, 10日間), ステロイドパルス療法を開始した。抗痙攣薬はバルプロ酸 (最大 800mg/日), カルバマゼピン (最大 600mg/日), ガバペンチン (最大 1,200mg/日) を適時投与し, ステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾン 1,000mg, 3日間) を2クール施行したが, 痙攣発作の抑制, 高次脳機能の改善はえられなかった。入院時採取の髄液中オリゴクローナルバンド陽性であること, パルス療法後の髄液検査で, 細胞数 $100/\mu\text{l}$, 蛋白 $277\text{mg}/\text{dl}$ と増悪傾向をみとめたため, ステロイド治療抵抗性の病態に対し, 4月16日 (第25病日) より, IVIg (400mg/kg/日, 5日間) をおこなった。IVIg後, 近時記憶障害, 見当識障害, 左右失認, 失算などの高次脳機能障害のすみやかな改善がえられ, 髄液炎症反応も正常化し, 第50病日に後遺症なく退院となった。後日, 入院時の検体で抗NMDA受容体抗体陽性が判明した。現在, 神経徴候発症後17カ月経過しているが, PET, 骨盤MRIなどで腫瘍性病変はみとめていない。

症例2

症例 : 71歳, 男性

主訴 : 意識障害, 痙攣発作

既往歴 : 60歳 糖尿病,

家族歴 : 特記すべき事なし,

生活像 : 喫煙, 飲酒なし。

現病歴 : 2009年11月某日に季節性インフルエンザワクチン (H1N1) の予防接種, 10日後新型インフルエンザワクチン (H1N1) 予防接種をした。季節性インフルエンザワクチン接種14日後 (第1病日) に起床時より, 家人との会話がうまく回れなくなり, 当科救急搬送となった。受診時, 全般性痙攣発作をみとめ, 緊急入院となった。

入院時現症 : 一般身体所見では身長 165cm, 体重 56kg, 体温 38.3°C , 血圧 $130/76\text{mmHg}$, 脈拍 84回/分, 整。貧血, 黄疸なく, その他に異常所見はみとめなかった。神経学的には, 複雑部分発作様の意識消失発作をみとめたものの, 発作間欠期には意識障害はみとめなかった。空間無視はなく, 近時記憶障害, 見当識障害, 左右失認, 失算などの高次脳機能障害をみとめMMSEは14点であった。髄膜刺激徴候なく, そのほか神経学的に異常所見はみとめなかった。

検査所見 : 血算にて白血球 $12,700/\mu\text{l}$ と上昇をみとめたが, 赤血球, 血小板数の異常はなかった。一般血液生化学検査ではCRP $0.64\text{mg}/\text{dl}$, CK $920\text{IU}/\text{l}$ と上昇をみとめたが他は異常なく, 甲状腺機能は正常, 抗甲状腺抗体をふくめた自己抗体は陰性であった。抗GAD抗体は基準値内であった。腫瘍マーカーはCEA, CA19-9, AFP, NSE, ProGRP, sIL2Rを測定したが上昇はみとめなかった。髄液検査では, 外観は無色透明, 細胞数 $4/\mu\text{l}$ (単核球のみ), 蛋白 $52\text{mg}/\text{dl}$, 糖 $70\text{mg}/\text{dl}$ (同時血糖 $126\text{mg}/\text{dl}$), IgG index 0.39, OCB陽性, IL-6 $36.4\text{pg}/\text{ml}$ であった。血清にて抗Ma2抗体, 抗Ma1抗体, 抗Amphiphysin抗体, 抗CV2抗体, 抗Ri抗体, 抗Yo抗体, 抗HuD抗体の

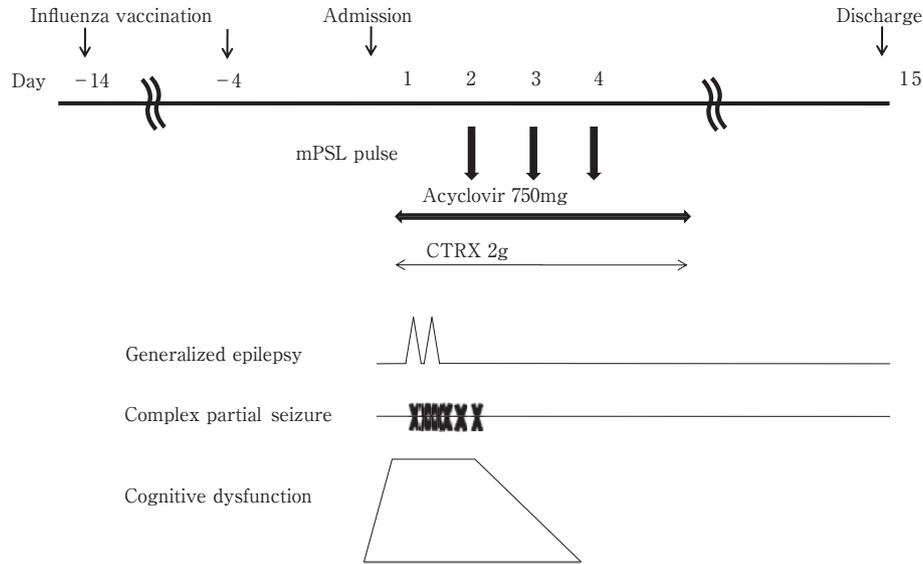


Fig. 2 Clinical course of the case 2.

A 71-years old man (case2) suddenly developed seizure and short-term memory loss three days after receiving an influenza vaccination. Intravenous high-dose methylprednisolone brought dramatic improvement and his neurological deficit immediately disappeared. Repeated general surveys showed no evidence of tumors as well as case 1.

検索をおこなったが、すべて陰性であった。抗 NMDA 受容体 (NR1/NR2heteromer) 抗体の検索を血清、髄液にておこなったところ、血清 256 倍、髄液 16 倍と高値であった。

入院時の脳波では、び慢性の徐波混入をみとめたが、突発性異常波はみとめなかった。

頭部 MRI では、拡散強調像で急性期脳血管障害を示唆する所見はなく、T₂WI、FLAIR で加齢性変化内の白質の高信号が散見されたのみで、明らかな異常信号はみとめなかった。

臨床経過 (Fig. 2)：入院直後、10 分程度持続する複雑部分発作様の意識消失発作を約 1 時間の間隔でみとめた。アシクロビル (750mg/日、5 日間)、セフトリアキソン (2g/日、5 日間) の投与を開始したが、高次脳機能は改善せず、意識消失発作の頻度も増加した。インフルエンザワクチン接種後に発症した中枢神経障害に対し、何らかの免疫介在性病変をうたがいが、2 病日よりステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾン 1,000mg/日、3 日間) をおこなった。パルス療法開始後、すみやかに近時記憶障害、見当識障害、左右失認、失算などの高次脳機能障害の改善がえられ、痙攣発作も消失した。劇的な改善がえられたため、パルス療法は 1 コールのみ施行し、15 病日後遺症なく、退院となった。後日、入院時の検体で抗 NMDA 受容体抗体陽性が判明した。約 8 カ月経過しているが、神経症状の再発なく、腫瘍性病変もみとめていない。

なお、抗 NMDA 受容体抗体の測定は、NMDA 受容体 NR1 および NR2 各サブユニットを共発現させた細胞をもちいる cell-based assay 法でおこなった。すなわち、NR1 および NR2 それぞれの cDNA を発現ベクターに挿入したプラスミドを、Human embryonic kidney (HEK) 293 細胞に transfect して、NMDA 受容体を細胞表面に発現させ、患者髄液または血清を

反応させ、FITC-抗ヒト IgG を二次抗体として検出した。この際、患者検体とともに、ウサギで作成した抗 NR1/NR2 抗体を加え、二次抗体にも PE-抗ウサギ IgG を加えて二重染色をおこない、両者が同じ局在を呈するばあいには陽性と判断した²⁾³⁾ (Fig. 3)。

考 察

症例 1 は感冒症状後、症例 2 はインフルエンザワクチン接種後に発症し、2 症例ともに痙攣、高次脳機能障害のみで、典型的な抗 NMDA 受容体脳炎にみとめることが多いとされる性格変化、重篤な意識障害、不随意運動、呼吸障害、顕著な自律神経障害は観察されなかった。いずれの症例ともに抗 NMDA 受容体 (NR1/NR2heteromer) 抗体陽性で、免疫療法が有効であり、免疫介在性、アレルギー性機序が考えられ、現時点で腫瘍はみとめていない。

抗 NMDA 受容体脳炎は抗体が海馬や前脳に密に分布する NMDA 受容体に作用し、受容体のクラスター数を選択的かつ可逆的に減少させ、NMDA 受容体機能を低下させるため発症するとされている⁴⁾。

Dalmau による抗 NMDA 受容体脳炎 100 例の検討では、症例は 91 人が女性で、圧倒的に女性に多く、その腫瘍合併率は 59% であった。女性の腫瘍合併例はほぼ全例が卵巣奇形腫であり、男性例は少数例の検討であるが、腫瘍との関連は少ない。典型例は先行感染症状に続き、精神症状で発症し、重篤な意識障害、不随意運動、中枢性呼吸障害、顕著な自律神経障害などを高率にみとめる⁴⁾。卵巣奇形腫組織内の神経組織は NMDA 受容体を発現しており、患者抗体によっても標識され

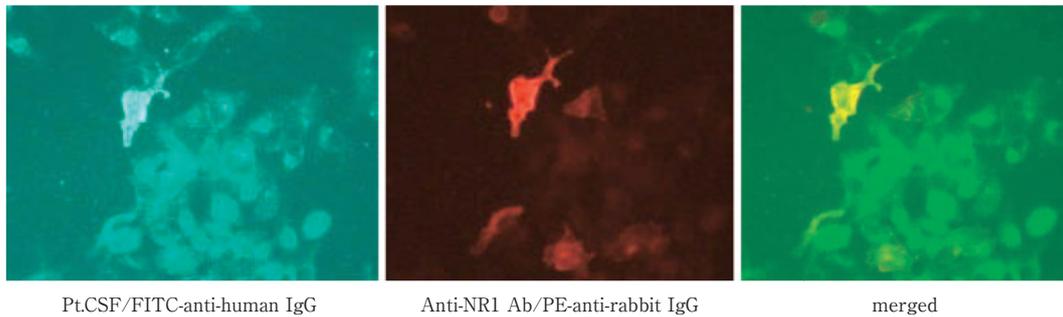


Fig. 3 Immunohistochemical demonstration of antibodies against NMDAR.

CSF of the patient showed positive immunoreactivity against heteromers of NR1 and NR2B subunits of NMDAR. Anti-NR1 + NR2B antibodies produced in rabbits were visualized with PE-anti-rabbit IgG. Merged image showed positively stained HEK cells. (original magnification $\times 200$).

るため⁵⁾、腫瘍に対する免疫反応の結果として抗 NMDA 受容体抗体が産生され神経障害性に作用すると考えられている。したがって、奇形腫合併例は根本的治療として、腫瘍摘出が最優先される。一方、腫瘍非合併例や腫瘍の発見が遅れた症例は、脳炎の再発が多く様々な免疫療法に抵抗性と報告されている⁴⁾。しかし、その後腫瘍非合併例の報告は散見されるようになり^{6)~8)}、最近、Irani らは 44 例の抗 NMDA 受容体脳炎を検査し、35 例が腫瘍非合併例で、腫瘍合併例、非合併例での予後に有意差はなかったと報告している⁹⁾。腫瘍合併例ではその早期摘出を、腫瘍非合併例では発症 40 日以内の免疫療法開始が予後を改善したと報告している。免疫療法として、副腎皮質ステロイドに加え、IVIg、血漿交換療法、その他免疫抑制薬などの免疫療法を併用することを推奨している。また、本症の病期を早期と、10~20 日のちに出現する後期に分類して考察し、早期では髄液細胞上昇をとめない、高次脳機能障害、てんかん、性格変化などの皮質症状が特徴的であるが、後期は OCB が陽転化し、意識レベル低下、不随意運動、自律神経障害などの白質症状が中心となると考察している。さらに、報告の中に早期の症状のみで、後期にみられるような重篤な症状をみとめず、われわれの症例と同様の臨床経過を示した軽症例が数例存在している。これらの症例は腫瘍非合併の点でも、われわれの症例と共通する。つまり、Dalmau らの当初の報告にくらべ、腫瘍非合併例が多く存在する可能性や、腫瘍非合併例が必ずしも難治性ではない可能性を示唆している。

症例 2 で示唆されたワクチン接種との関連では、Irani らの報告の中に三種混合ワクチン(ジフテリア、破傷風、百日咳菌)接種翌日に痙攣で発症した 13 歳女児の報告がある。その症例について詳細な臨床症状の記載はないが、インフルエンザワクチン接種後に発症したわれわれの症例と同様の機序が関与している可能性が推測され、ワクチン接種後に神経症状をきたし、臨床的に急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) と診断されている症例の中に本疾患が埋もれている可能性も考えられた。

また 2 症例ともに、血清、髄液中ともに抗 NMDA 受容体抗体が陽性であったが、血清と髄液の IgG 含量を考慮すると、相対的に髄液での抗体価が高かった。髄液中抗体価が高値で

あった同様の報告は散見され⁴⁾⁹⁾¹⁰⁾、発症メカニズムとして、脳血管関門の破綻による B 細胞、抗体の中枢移行に加え、抗体の髄腔内産生も推測されているが、結論は出ておらず同様症例の蓄積が必要である。

本報告症例のような軽症と考えられる腫瘍非合併抗 NMDA 受容体脳炎患者のその後の経過、寛解期での免疫療法の必要性などについて、今後の検討も必要である。

抗体の直接関与する病態が推測される本疾患では、重症度にかかわらず、早期診断、早期免疫療法開始により、一定の治療効果が期待できる。痙攣、高次脳機能障害をはじめとする様々な中枢神経症状を有する同様症例の蓄積により急性期、寛解期での治療戦略の構築が必要である。

文 献

- 1) 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.
- 2) Tachibana N, Shirakawa T, Ishii K, et al. Expression of various glutamate receptors including N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) in an ovarian teratoma removed from a young woman with anti-NMDAR encephalitis. *Intern Med* 2010;49:2167-2173.
- 3) Tojo K, Nitta K, Ishii W, et al. A Young Man with Anti-NMDAR Encephalitis following Guillain-Barré Syndrome. *Case Rep Neurol* 2011;11:7-13.
- 4) Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effect of antibodies. *Lancet Neurol* 2008;7:1091-1098.
- 5) Sansing LH, Tüzün E, Ko MW, et al. A patient with encephalitis associated with NMDA receptor antibodies. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3:291-296.
- 6) Niehusmann P, Dalmau J, Rudlowski C, et al. Diagnostic Value of N-methyl-D-aspartate Receptor Antibodies in Women With New-Onset Epilepsy. *Arch Neurol* 2009;66:458-464.

- 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) Ishiura H, Matsuda S, Higashihara M, et al. Response of anti-NMDA receptor encephalitis without tumor to immunotherapy including rituximab. *Neurology* 2008;71:1921-1923.
- 9) Irani S, Bera K, Vincent A, et al. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain* 2010;133:1655-1667.
- 10) Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011;10:63-74.

Abstract

Dramatic improvement in two cases of anti-NMDA receptor encephalitis after immunomodulating therapy

Mari Kitada, M.D.¹⁾, Hidekazu Suzuki, M.D.¹⁾, Juri Ichihashi, M.D.¹⁾,
Yoshiyuki Mitsui, M.D.¹⁾, Keiko Tanaka, M.D.²⁾ and Susumu Kusunoki, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Kinki University Faculty of Medicine

²⁾Department of Neurology, Kanazawa Medical University

We report two patients with encephalitis associated with antibodies against NR1-NR2 heteromers of the NMDA receptor that showed dramatic improvement after immunomodulating therapies. A 38-year old woman (case 1) suddenly developed seizures and short term memory loss. Brain MRI appeared almost normal except for a small number of high intensity spots of white matter on T₂ weighted images. Cerebrospinal fluid examination (CFS) disclosed lymphocytic pleocytosis (61/μl) and Qualitative analysis of NR1-NR2 antibodies in both CFS and serum were positive. Although an initial treatment with high-dose methylprednisolone was not beneficial for clinical improvement, intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy led to complete recovery from her neurological problems. Repeated general surveys showed no evidence of tumors including ovarian teratoma.

A 71-year old man (case 2) suddenly developed seizures and short-term memory loss three days after receiving an influenza vaccination. Brain MRI appeared normal. CSF analysis revealed no pleocytosis and a slight elevation of protein value accompanying oligoclonal IgG band. Qualitative analysis of NR1-NR2 antibodies in both CFS and serum were positive. Intravenous high-dose methylprednisolone caused dramatic improvement and his neurological problems immediately disappeared. Repeated general surveys showed no evidence of tumors, as in case 1.

These two cases showed relatively benign clinical courses with no evidence of tumors and were quite different from the well-known encephalitis associated with antibodies against NR1-NR2 heteromers of the NMDA receptor. Our clinical experience in these two cases suggests that the disease spectrum of anti-NMDA-receptor associated encephalitis might be broader than was once considered.

(*Clin Neurol* 2011;51:683-687)

Key words: anti-NMDA-receptor encephalitis, epilepsy, cognitive function, acute disseminated encephalomyelitis